|  |  |
| --- | --- |
| Rituximab  | **PHARMACODYNAMIE** [(début page)](#pub)  |

Groupe pharmacothérapeutique : anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC02).

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens.

Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire.

Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcgamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose.

Le nombre des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose de Rituximab . Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, la reconstitution lymphocytaire B a débuté dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et s'est normalisée généralement dans les 12 mois après la fin de celui-ci, bien que cela puisse prendre plus de temps chez certains patients (jusqu' à une période médiane de reconstitution de 23 mois après la phase d'induction). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques a été observée après deux perfusions de 1000 mg de Rituximab effectuées à 14 jours d'intervalle. Les numérations de lymphocytes B périphériques commencent à augmenter dès la 24e semaine et la majorité des patients présente des signes de repopulation à la 40e semaine, que Rituximab soit administré en monothérapie ou en association au méthotrexate. Une faible proportion de patients a eu une déplétion prolongée en lymphocytes B périphériques durant 2 ans ou plus après la dernière dose de Rituximab . Chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique, le nombre de lymphocytes B périphériques a diminué au-dessous de 10 cellules/µl après deux perfusions hebdomadaires de 375 mg/m2 de rituximab et est resté à ce niveau chez la plupart des patients jusqu'à 6 mois. Une reconstitution lymphocytaire, avec des valeurs > 10 cellules/µl, a été observée chez la majorité des patients : 81 % des patients à 12 mois, et 87 % à 18 mois.

**Expérience clinique dans les lymphomes non hodgkiniens et dans la leucémie lymphoïde chronique :**

***Lymphome folliculaire :***

*Monothérapie :*

* Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :
Dans l'étude pivotale, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m2 de Rituximab par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) a été de 48 % (IC95 % 41 % - 56 %) avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Dans une analyse en sous-groupe, le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients appartenant aux sous-types histologiques B, C et D (International Working Formulation) par comparaison au sous-type A (58 % versus 12 %). Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % versus 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute chimiosensible comparé à celui obtenu chez les patients présentant une rechute chimiorésistante, définie par une durée de réponse < 3 mois (50 % versus 22 %). Chez les patients traités auparavant par greffe autologue de moelle osseuse (AGMO), le taux de réponse globale a été de 78 % versus 43 % chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une AGMO. Parmi les variables suivantes : l'âge, le sexe, le grade du lymphome, le diagnostic initial, la présence ou non de masse tumorale importante, l'élévation ou non des LDH, la présence d'une atteinte extraganglionnaire, aucune n'a eu d'effet statistiquement significatif (test exact de Fisher) sur la réponse au traitement par Rituximab . Une corrélation statistiquement significative a été établie entre les taux de réponse et l'atteinte médullaire. 40 % des patients présentant une atteinte médullaire ont répondu, contre 59 % pour les patients n'en présentant pas (p = 0,0186). Cette relation n'a pas été confirmée par une analyse de régression logistique progressive dans laquelle les facteurs suivants ont été identifiés comme étant des facteurs pronostiques : type histologique, bcl-2 positif à l'inclusion, résistance à la dernière chimiothérapie et masse tumorale importante.
* Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 8 semaines :
Dans une étude multicentrique à un seul bras, 37 patients présentant un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m2 de Rituximab en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines. Le taux de réponse global a été de 57 % (IC95 % 41 % - 73 % ; RC 14 %, RP 43%), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 19,4 mois (valeurs extrêmes : 5,3 à 38,9 mois).
* Traitement initial, masse tumorale importante, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :
Dans les données poolées de trois études, 39 patients ayant une masse tumorale importante (lésion >= 10 cm de diamètre), un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu une dose de Rituximab de 375 mg/m2 en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant 4 semaines. Le taux de réponse global a été de 36 % (IC95 % 21 % - 51 % ; RC 3 %, RP 33 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 9,6 mois (valeurs extrêmes : 4,5 à 26,8 mois).
* Retraitement, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :
Dans une étude multicentrique à un seul bras, 58 patients ayant une masse tumorale importante, un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, qui avaient présenté une réponse clinique objective à une cure précédente de Rituximab , ont été retraités avec une dose de 375 mg/m2 de Rituximab en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant 4 semaines. 3 de ces patients avaient déjà reçu deux cures de Rituximab avant inclusion et ont donc reçu une troisième cure au cours de l'étude. 2 des patients ont été retraités à deux reprises pendant l'étude. En ce qui concerne les 60 reprises de traitement effectuées au cours de l'étude, le taux de réponse global a été de 38 % (IC95 % 26 % - 51 % ; RC 10 %, RP 28 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 17,8 mois (valeurs extrêmes : 5,4 à 26,6 mois). Ce résultat se compare favorablement au TTP obtenu après la première cure de Rituximab (12,4 mois).

*Traitement initial, en association à une chimiothérapie :*

Dans une étude ouverte randomisée, un total de 322 patients, non traités précédemment, présentant un lymphome folliculaire, a été randomisé pour recevoir soit une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide 750 mg/m2 le jour 1, vincristine 1,4 mg/m2 jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m2/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cures, soit 375 mg/m2 de Rituximab associé à CVP (R-CVP). Rituximab a été administré le premier jour de chaque cure. Un total de 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) a reçu le traitement et a été analysé en terme d'efficacité. Le suivi médian des patients était de 53 mois. R-CVP a conduit à un bénéfice significatif par rapport à CVP pour le critère principal, le temps jusqu'à échec du traitement (27 mois contre 6,6 mois, p < 0,0001, test log-rank). La proportion de patients présentant une réponse tumorale (RC, RC non confirmée, RP) était significativement supérieure (p < 0,0001, test du chi 2) dans le bras R-CVP (80,9 %) par rapport au bras CVP (57,2 %). Le traitement par R-CVP a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression de la maladie ou le décès par rapport au traitement par CVP, 33,6 mois et 14,7 mois respectivement (p < 0,0001, test log-rank). La durée médiane de réponse au traitement était de 37,7 mois dans le bras R-CVP et de 13,5 mois dans le bras CVP (p < 0,0001, test log-rank).

Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (p = 0,029, test log-rank stratifié par centre) : le taux de survie à 53 mois était de 80,9 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 71,1 % pour les patients dans le bras CVP.

Les résultats issus de 3 autres études randomisées utilisant Rituximab en association à une chimiothérapie autre que CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interféron-alpha) ont aussi montré des améliorations significatives des taux de réponse, des paramètres dépendants du temps et de la survie globale. Les résultats clés de ces 4 études sont résumés dans le tableau 4.

|  |
| --- |
| Tableau 4 : Résumé des résultats clés des 4 études de phase III randomisées évaluant le bénéfice de Rituximab avec différents régimes de chimiothérapie dans le lymphome folliculaire  |
| Étude  | Traitementn  | Suivi médian, mois  | Taux de RG%  | RC%  | TTP/TTF/SSP/EFS  | Taux de SG%  |
| M39021  |        | 53  |        |        | TTP médian :  | 53 mois  |
| CVP, 159  | 57  | 10  | 14,7 mois  | 71,1  |
| R-CVP, 162  | 81  | 41  | 33,6 mois  | 80,9  |
|        |        |        | p < 0,0001  | p = 0,029  |
| GLSG'00  |        | 18  |        |        | TTF médian :  | 18 mois  |
| CHOP, 205  | 90  | 17  | 2,6 ans  | 90  |
| R-CHOP, 223  | 96  | 20  | Non atteint  | 95  |
|        |        |        | p < 0,001  | p = 0,016  |
| OSHO-39  |        | 47  |        |        | SSP médiane :  | 48 mois  |
| MCP, 96  | 75  | 25  | 28,8 mois  | 74  |
| R-MCP, 105  | 92  | 50  | Non atteint  | 87  |
|        |        |        | p < 0,0001  | p = 0,0096  |
| FL2000  |        | 42  |        |        | EFS médiane :  | 42 mois  |
| CHVP-IFN, 183  | 85  | 49  | 36 mois  | 84  |
| R-CHVP-IFN, 175  | 94  | 76  | Non atteint  | 91  |
|        |        |        | p < 0,0001  | p = 0,029  |

RG : réponse globale ; RC : réponse complète ; TTP : temps jusqu'à progression ou décès ; TTF : temps jusqu'à l'échec du traitement ; SSP : survie sans progression ; EFS : survie sans événement ; taux de SG : taux de survie globale au moment des analyses.

*Traitement d'entretien :*

* Lymphome folliculaire non précédemment traité :
Dans une étude internationale multicentrique prospective en ouvert de phase III, 1193 patients présentant un lymphome folliculaire avancé non précédemment traité ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), selon le choix de l'investigateur. Un total de 1078 patients ont répondu au traitement d'induction, dont 1018 ont été randomisés entre le traitement d'entretien par Rituximab (n = 505) et le groupe observation (n = 513). Les caractéristiques à l'inclusion et le stade de la maladie étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Le traitement d'entretien par Rituximab a consisté en une perfusion unique de Rituximab à la dose de 375 mg/m2 de surface corporelle, administrée tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de 2 ans.
Après une durée médiane d'observation de 25 mois depuis la randomisation, le traitement d'entretien par Rituximab a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère principal d'efficacité, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, comparé au groupe observation chez les patients présentant un lymphome folliculaire non précédemment traité (tableau 5).
Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par Rituximab a également été observé sur les critères secondaires d'efficacité : survie sans événement, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome, temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie et le taux de réponse globale (tableau 5).

|  |
| --- |
| Tableau 5 : Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité de Rituximab versus observation (durée médiane d'observation de 25 mois)  |
|    | ObservationN = 513  | RituximabN = 505  | Valeur de p (Log-rank)  | Réduction du risque  |
| *Critère principal d'efficacité :*  |
| Survie sans progression (médiane)  | NA  | NA  | < 0,0001  | 50 %  |
| *Critères secondaires d'efficacité :*  |
| Survie sans événement (médiane)  | 37,8 mois  | NA  | < 0,0001  | 46%  |
| Survie globale (médiane)  | NA  | NA  | 0,7246  | 11 %  |
| Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (médiane)  | NA  | NA  | 0,0003  | 39 %  |
| Temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (médiane)  | NA  | NA  | 0,0011  | 40 %  |
| Taux de réponse globale\*  | 55,0 %  | 74,0 %  | < 0,0001  | [Odds ratio = 2,33]  |
| Taux de réponse complète (RC/RCnc)\*  | 47,7 %  | 66,8 %  | < 0,0001  | [Odds ratio = 2,21]  |

* NA : non atteint(e) ; RCnc : réponse complète non confirmée.

\*  A la fin du traitement d'entretien/de l'observation.
Le traitement d'entretien par Rituximab a montré un bénéfice cohérent dans tous les sous-groupes testés, définis dans le protocole : sexe (masculin, féminin), âge (< 60 ans, >= 60 ans), score FLIPI (<= 1, <= 2, ou >= 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et quelle que soit la qualité de la réponse au traitement d'induction (réponse complète [RC/RCnc] ou partielle [RP]). Des analyses exploratoires sur le bénéfice du traitement d'entretien ont montré un effet moins marqué chez les patients âgés (> 70 ans), cependant les effectifs étaient faibles.
* Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :
Dans une étude internationale multicentrique prospective ouverte de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire non hodgkinien en rechute ou réfractaire ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; n = 231) et l'association Rituximab plus « CHOP » (R-CHOP ; n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques initiales des patients et de statut de la maladie. Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par Rituximab (n = 167) et l'observation (n = 167). Le traitement d'entretien par Rituximab consistait en une perfusion de 375 mg/m2 de surface corporelle tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

L'analyse finale de l'efficacité a inclus tous les patients randomisés dans chacune des deux parties de l'étude. Après une durée médiane d'observation de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le R-CHOP a significativement amélioré l'évolution des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires comparativement au « CHOP » (voir tableau 6).

|  |
| --- |
| Tableau 6 : Phase d'induction : résumé des résultats sur l'efficacité de « CHOP » versus R-CHOP (durée médiane d'observation : 31 mois)  |
|        | CHOP  | R-CHOP  | Valeur de p  | Réduction du risque(1)  |
| Critère principal d'efficacité  |        |        |        |        |
| - Taux de réponse globale(2) | 74 %  | 87 %  | 0,0003  | ND  |
| - Réponse complète (RC)(2) | 16 %  | 29 %  | 0,0005  | ND  |
| - Réponse partielle (RP)(2) | 58 %  | 58 %  | 0,9449  | ND  |

(1)  Les estimations ont été calculées par la méthode des hazard ratios.

(2)  Dernière réponse tumorale évaluée par l'investigateur. Le test statistique «  principal » pour la « réponse » a été le trend test RC versus RP versus absence de réponse (p < 0,0001).

Abréviations : ND : non disponible ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

Chez les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'étude, la durée médiane d'observation a été de 28 mois à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par Rituximab a amélioré de façon cliniquement et statistiquement significative le critère principal, la SSP (délai entre la randomisation pour le traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès) comparativement à l'observation seule (p < 0,0001, test log-rank). La SSP médiane a été de 42,2 mois dans le bras entretien par Rituximab comparé à 14,3 mois dans le bras observation. Le risque de progression de la maladie ou de décès (régression selon le modèle de Cox) était réduit de 61 % avec le traitement d'entretien par Rituximab comparativement à l'observation (IC95 % : 45 %-72 %). Le taux de survie sans progression (Kaplan-Meier) à 12 mois était de 78 % dans le groupe traitement d'entretien par Rituximab contre 57  % dans le groupe observation. Une analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice significatif du traitement d'entretien par Rituximab par rapport à l'observation (p = 0,0039, test log-rank). Le traitement d'entretien par Rituximab a réduit le risque de décès de 56 % (IC95 % : 22 %-75 %).

|  |
| --- |
| Tableau 7 : Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité de Rituximab vs observation (durée médiane d'observation : 28 mois)  |
| Paramètres d'efficacité  | Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)  | Réduction du risque  |
| Observation (N = 167)  | Rituximab (N = 167)  | Valeur de  p (log-rank)  |
| Survie sans progression (SSP)  | 14,3  | 42,2  | < 0,0001  | 61 %  |
| Survie globale  | NA  | NA  | 0,0039  | 56 %  |
| Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome  | 20,1  | 38,8  | < 0,0001  | 50 %  |
| Survie sans maladie(1)  | 16,5  | 53,7  | 0,0003  | 67 %  |
| Analyse en sous-groupes :  |        |        |        |        |
| SSP  |        |        |        |        |
| - CHOP | 11,6  | 37,5  | < 0,0001  | 71 %  |
| - R-CHOP | 22,1  | 51,9  | 0,0071  | 46 %  |
| - RC | 14,3  | 52,8  | 0,0008  | 64 %  |
| - RP | 14,3  | 37,8  | < 0,0001  | 54 %  |
| SG  |        |        |        |        |
| - CHOP | NA  | NA  | 0,0348  | 55 %  |
| - R-CHOP | NA  | NA  | 0,0482  | 56 %  |

(1)  Uniquement applicable aux patients obtenant une RC.

NA : non atteinte.

Le bénéfice du traitement d'entretien par Rituximab a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés quel que soit le protocole d'induction (« CHOP » ou R-CHOP) ou la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP) ; tableau 7. Le traitement d'entretien par Rituximab a significativement prolongé la SSP des patients ayant répondu au traitement d'induction par « CHOP » (SSP médiane : 37,5 mois vs 11,6 mois, p < 0,0001) ou par R-CHOP (SSP médiane : 51,9 mois vs 22,1 mois, p = 0,0071). Malgré des effectifs réduits dans les sous-groupes, le traitement d'entretien par Rituximab a conféré un bénéfice significatif de survie globale, tant chez les patients répondeurs à « CHOP » qu'à R-CHOP, mais un suivi plus long est nécessaire afin de confirmer cette observation.

*Lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :*

Dans une étude randomisée, ouverte, 399 patients âgés (de 60 à 80 ans), naïfs, présentant un lymphome agressif diffus à grandes cellules B, ont reçu soit une chimiothérapie « CHOP » standard (cyclophosphamide 750 mg/m2, doxorubicine 50 mg/m2, vincristine 1,4 mg/m2 jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m2/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pour 8 cycles, soit une chimiothérapie « CHOP » associée à Rituximab 375 mg/m2 (R-CHOP). Rituximab a été administré le premier jour de chaque cycle.

L'analyse finale d'efficacité a inclus tous les patients randomisés (197 « CHOP », 202 R-CHOP), avec une durée médiane de suivi d'environ 31 mois. A l'inclusion, les deux groupes de patients traités étaient bien équilibrés quant aux caractéristiques et l'état de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de la survie sans événement (critère principal d'efficacité : les événements étaient le décès, la rechute ou la progression du lymphome, ou l'instauration d'un nouveau traitement antilymphome) cliniquement et statistiquement significatifs (p = 0,0001). Les estimations de la durée médiane de la survie sans événement étaient de 35 mois (Kaplan-Meier) dans le bras R-CHOP, contre 13 mois dans le bras « CHOP », représentant une diminution du risque de 41 %. A 24 mois, l'estimation de la survie globale était de 68,2 % dans le bras R-CHOP contre 57,4 % dans le bras « CHOP ». Une analyse ultérieure de la durée globale de survie, avec une durée médiane de suivi de 60 mois, a confirmé le bénéfice du protocole R-CHOP par rapport au protocole « CHOP » (p = 0,0071), représentant une réduction du risque de 32 %.

L'analyse de tous les objectifs secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a confirmé les effets du protocole R-CHOP par rapport au protocole « CHOP ». Le taux de réponse complète après 8 cycles de R-CHOP était de 76,2 % contre 62,4 % dans le groupe « CHOP » (p = 0,0028). Le risque de progression de la maladie était réduit de 46 % et le risque de rechute de 51 %. Dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, IPI ajusté à l'âge, stade de Ann Arbor, ECOG, bêta-2 microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, masse tumorale importante, sites extranodaux, envahissement de la moelle osseuse), les risques ratios de la survie sans événement et de la survie globale (du protocole R-CHOP comparé au protocole « CHOP ») étaient respectivement inférieurs à 0,83 et 0,95. Le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de l'évolution à la fois chez les patients à haut et à faible risque selon l'IPI ajusté à l'âge.

*Résultats biologiques :*

Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humains antimurins (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 356 recherches d'anticorps HACA, moins de 1,1 % (4 patients) étaient positives.

***Leucémie lymphoïde chronique :***

Dans deux études randomisées en ouvert, un total de 817 patients atteints de LLC non précédemment traités et 552 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, ont été randomisés afin de recevoir soit une chimiothérapie FC (fludarabine 25 mg/m2, cyclophosphamide 250 mg/m2, jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles, soit Rituximab en association à une chimiothérapie FC (R-FC). Rituximab a été administré à la posologie de 375 mg/m2 pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m2 le premier jour des cycles suivants. Les patients étaient exclus de l'étude LLC en rechute ou réfractaire s'ils avaient été précédemment traités par des anticorps monoclonaux ou s'ils étaient réfractaires (défini comme un échec à obtenir une rémission partielle d'au moins 6 mois) à la fludarabine ou à un analogue nucléosidique. L'analyse d'efficacité a porté sur un total de 810 patients (403 R-FC, 407 FC) pour l'étude LLC en première ligne (tableaux 8a et 8b) et 552 patients (276 R-FC, 276 FC) pour l'étude LLC en rechute ou réfractaire (tableau 9).

Dans l'étude LLC en première ligne, après une durée médiane d'observation de 48,1 mois, la survie sans progression médiane a été de 55 mois dans le groupe R-FC et de 33 mois dans le groupe FC (p < 0,0001, test de log-rank). L'analyse de la survie globale a montré un bénéfice significatif du traitement R-FC par rapport à la chimiothérapie FC seule (p = 0,0319, test de log-rank) [tableau 8a]. Le bénéfice en terme de survie sans progression a été observé de façon homogène dans la plupart des sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion (stades A à C de Binet) [tableau 8b].

|  |
| --- |
| Tableau 8a : Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Résumé des résultats d'efficacité de Rituximab  + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 48,1 mois)  |
| Paramètres d'efficacité  | Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)  | Réduction du risque  |
| FC (N = 409)  | R-FC (N = 408)  | Valeur de p (Log-Rank)  |
| Survie sans progression (SSP)  | 32,8  | 55,3  | < 0,0001  | 45 %  |
| Survie globale  | NA  | NA  | 0,0319  | 27 %  |
| Survie sans événement  | 31,3  | 51,8  | < 0,0001  | 44 %  |
| Taux de réponse (RC, RPn ou RP)  | 72,6 %  | 85,8 %  | < 0,0001  | n.a.  |
| Taux de réponse complète  | 16,9 %  | 36,0 %  | < 0,0001  | n.a.  |
| Durée de la réponse\*  | 36,2  | 57,3  | < 0,0001  | 44 %  |
| Survie sans maladie\*\*  | 48,9  | 60,3  | 0,0520  | 31 %  |
| Temps jusqu'à un nouveau traitement  | 47,2  | 69,7  | < 0,0001  | 42 %  |

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2.

NA : non atteint ; n.a. : non applicable.

\*  Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP.

\*\*  Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

|  |
| --- |
| Tableau 8b : Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Hazard Ratio de la survie sans progression en fonction du stade Binet (analyse en sous-groupes, en ITT) [durée médiane d'observation : 48,1 mois]  |
| Survie sans progression (SSP)  | Nombre de patients  | Hazard Ratio (IC à 95 %)  | Valeur de p (test de Wald, non ajusté)  |
| FC  | R-FC  |
| Stade A de Binet  | 22  | 18  | 0,39 (0,15 ; 0,98)  | 0,0442  |
| Stade B de Binet  | 259  | 263  | 0,52 (0,41 ; 0,66)  | < 0,0001  |
| Stade C de Binet  | 126  | 126  | 0,68 (0,49 ; 0,95)  | 0,0224  |

IC : Intervalle de confiance.

Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, la survie sans progression médiane (critère principal d'efficacité) a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC comparée à 20,6 mois dans le groupe FC (p = 0,0002, test log-rank). Le bénéfice en terme de survie sans progression a été observé dans presque tous les sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion. Une légère amélioration mais non significative de la survie globale a été rapportée dans le groupe R-FC, comparé au groupe FC.

Tableau 9 : Traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire.

|  |
| --- |
| Résumé des résultats d'efficacité de Rituximab + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 25,3 mois)  |
| Paramètres d'efficacité  | Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)  | Réduction du risque  |
| FC (N = 276)  | R-FC (N = 276)  | Valeur de p (Log-Rank)  |
| Survie sans progression (SSP)  | 20,6  | 30,6  | 0,0002  | 35 %  |
| Survie globale  | 51,9  | NA  | 0,2874  | 17 %  |
| Survie sans événement  | 19,3  | 28,7  | 0,0002  | 36 %  |
| Taux de réponse (RC, RPn ou RP)  | 58,0 %  | 69,9 %  | 0,0034  | n.a.  |
| Taux de réponse complète  | 13,0 %  | 24,3 %  | 0,0007  | n.a.  |
| Durée de la réponse\*  | 27,6  | 39,6  | 0,0252  | 31 %  |
| Survie sans maladie\*\*  | 42,2  | 39,6  | 0,8842  | - 6 %  |
| Temps jusqu'à un nouveau traitement de la LLC  | 34,2  | NA  | 0,0024  | 35 %  |

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2.

NA : non atteint ; n.a. : non applicable.

\*  Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP.

\*\*  Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

Les résultats d'autres études utilisant Rituximab en association à une autre chimiothérapie (dont CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine et cladribine) dans le traitement de la LLC en première ligne et/ou en rechute ou réfractaire ont également démontré des taux élevés de réponse globale avec un bénéfice en terme de survie sans progression et une toxicité (notamment myélotoxicité) légèrement plus élevée. Ces études justifient l'utilisation de Rituximab avec toute chimiothérapie.

Les données recueillies chez près de 180 patients prétraités par Rituximab ont démontré un bénéfice clinique (dont des réponses complètes) et sont en faveur d'un retraitement par Rituximab .

*Population pédiatrique :*

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un lymphome folliculaire et une leucémie lymphoïde chronique. Cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

**Expérience clinique dans la polyarthrite rhumatoïde :**

L'efficacité et la tolérance de Rituximab dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux anti-TNF, ont été démontrées dans une étude pivot multicentrique, randomisée, contrôlée et en double insu (étude 1).

L'étude 1 a évalué 517 patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF. Les patients éligibles étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde active, diagnostiquée selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology). Rituximab a été administré en deux perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Les patients ont reçu deux perfusions intraveineuses de 1000 mg de Rituximab ou de placebo, en association au méthotrexate. Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par 60 mg de prednisone par voie orale les jours  2 à 7 puis par 30 mg les jours 8 à 14 après la première perfusion. Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24e semaine. Les patients ont été suivis au-delà de la 24e semaine pour une évaluation à long terme, incluant un bilan radiologique à 56 et à 104 semaines. Durant cette période, 81 % des patients issus du groupe placebo initial ont reçu du rituximab entre la semaine 24 et la semaine 56 dans le cadre d'une extension du protocole en ouvert.

Les études sur le rituximab chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde précoce (patients naïfs de méthotrexate ou avec une réponse inadéquate au méthotrexate mais n'ayant pas encore été traités par anti-TNF) ont atteint leurs objectifs principaux. Rituximab n'est pas indiqué chez ces patients tant que les données de tolérance à long terme sont insuffisantes, notamment en ce qui concerne le risque de développer des tumeurs malignes et une LEMP.

*Résultats d'efficacité clinique :*

Rituximab en association au méthotrexate a significativement augmenté la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 20 % du score ACR comparativement aux patients traités par le méthotrexate seul (tableau 10). Dans l'ensemble des études de développement, le bénéfice du traitement était similaire chez tous les patients, indépendamment de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs ou de l'évolution de la maladie. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de tous les paramètres de la réponse ACR (nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluations globales par le patient et par le médecin, indice d'incapacité [HAQ], évaluation de la douleur et protéine C-réactive [mg/dl]) a également été observée.

|  |
| --- |
| Tableau 10 : Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude 1 (Population ITT)  |
| Résultat(1)  | Placebo + MTX  | Rituximab + MTX(2 x 1000 mg)  |
|    | Étude 1  |
| N = 201n (%)  | N = 298n (%)  |
| ACR20  | 36 (18)  | 153 (51)(2)  |
| ACR50  | 11 (5)  | 80 (27)(2)  |
| ACR70  | 3 (1)  | 37 (12)(2)  |
| Réponse EULAR (bonne/modérée)  | 44 (22)  | 193 (65)(2)  |
| Variation moyenne du score DAS  | - 0,34  | - 1,83(2)  |

(1)  Résultats à 24 semaines.

(2)  Différence significative avec le placebo + méthotrexate au moment de l'évaluation du critère primaire : p <= 0,0001

Les patients traités par Rituximab en association au méthotrexate ont obtenu une réduction du score d'activité de la maladie (DAS28) significativement plus importante que les patients traités uniquement par méthotrexate (tableau 10).

De même, dans toutes les études, la proportion de patients obtenant une réponse EULAR (European League Against Rheumatism) bonne ou modérée a été significativement plus élevée sous Rituximab + méthotrexate que sous méthotrexate seul (tableau 10).

*Résultats radiologiques :*

Les dommages articulaires structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire.

L'étude 1 a été conduite chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF. Dans cette étude, à 56 semaines, la progression radiographique a été significativement moindre chez les patients ayant reçu Rituximab en association au méthotrexate par rapport aux patients ayant reçu initialement du méthotrexate seul. 81 % des patients traités initialement par méthotrexate seul ont reçu du rituximab entre les semaines 16 et 24 (« rescue phase ») ou dans le protocole d'extension, avant la semaine 56. Le pourcentage de patients sans progression radiographique après 56 semaines a été également significativement plus élevé dans le groupe de patients traités à l'origine par Rituximab /MTX (tableau 11).

|  |
| --- |
| Tableau 11 : Résultats radiographiques à 1 an dans l'étude 1 (population en ITT modifiée)  |
|        | Placebo + MTX  | Rituximab + MTX(2 × 1000 mg)  |
| Étude 1  | (n = 184)  | (n = 273)  |
| Variation moyenne depuis l'inclusion Score total de Sharp modifié  | 2,30  | 1,01(1)  |
| Score d'érosion  | 1,32  | 0,60(1)  |
| Score de pincement articulaire  | 0,98  | 0,41(2)  |
| Pourcentage de patients sans progression radiographique  | 46 %  | 53 %, NS  |
| Pourcentage de patients sans modification de l'érosion  | 52 %  | 60 %, NS(1)  |

Dans l'étude 1, au bout de 1 an, 150 patients randomisés au départ dans le groupe de traitement placebo + MTX ont reçu au moins un cycle de traitement avec rituximab + MTX.

(1)  p < 0,05.

(2)  p < 0,001.

Abréviation : NS = non significatif.

L'inhibition du taux de progression des dommages articulaires a également été observée sur le long terme. Dans l'étude 1, l'analyse radiographique à 2 ans, chez les patients sous Rituximab + méthotrexate, par rapport aux patients sous méthotrexate seul, a démontré : une réduction significative de la progression des dommages articulaires structuraux et une proportion significativement supérieure de patients sans progression des dommages articulaires au-delà de 2 ans.

*Résultats sur la fonction physique et la qualité de vie :*

Des diminutions significatives de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et du score de fatigue (FACIT-Fatigue) ont été observées chez les patients traités par Rituximab comparés à ceux traités par méthotrexate seul. La proportion de patients atteignant une différence minimale cliniquement pertinente (MCID) de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) [définie par la diminution du score total individuel > 0,22] a également été plus élevée chez les patients sous rituximab que sous méthotrexate seul (tableau 12).

Une amélioration significative de la qualité de vie a été démontrée avec une amélioration significative à la fois du score de capacité physique (PHS) et du score de capacité mentale (MHS) du SF-36. De plus, une proportion plus élevée de patients a atteint des différences minimales cliniquement pertinentes (MCIDs) pour ces scores (tableau 12).

|  |
| --- |
| Tableau 12 : Résultats des scores de fonction physique et de qualité de vie à 24 semaines dans l'étude 1  |
| Résultats(1)  | Placebo + MTX  | Rituximab + MTX(2 x 1000 mg)  |
|    | n = 201  | n = 298  |
| Évolution moyenne de l'indice d'incapacité HAQ-DI  | 0,1  | - 0,4(2)  |
| % HAQ-DI MCID  | 20 %  | 51 %  |
| Évolution moyenne de l'indice de fatigue FACIT-T  | - 0,5  | - 9,1(2)  |
|    | n = 197  | n = 294  |
| Évolution moyenne du score physique (PHS) du SF-36  | 0,9  | 5,8(2)  |
| % SF-36 PHS MCID  | 13 %  | 48 %(2)  |
| Évolution moyenne du score mental (MHS) du SF-36  | 1,3  | 4,7(3)  |
| % SF-36 MHS MCID  | 20 %  | 38 %(4)  |

MCID HAQ-DI >= 0,22 ; MCID SF-36 PHS > 5,42 ; MCID SF-36 MHS > 6,33.

(1)  Résultats à 24 semaines.

Différences significatives par rapport au placebo a la première évaluation :

(2)  p <= 0,0001.

(3)  p < 0,001.

(4)  p < 0,05.

*Efficacité chez les patients séropositifs aux autoanticorps (FR et/ou anti-CCP) :*

Une meilleure efficacité a été observée chez les patients séropositifs au facteur rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-CCP (anticorps antipeptides citriques citrullinés), traités par Rituximab en association au MTX, comparés aux patients séronégatifs à ces autoanticorps.

Les résultats d'efficacité chez les patients traités par Rituximab ont été analysés selon leur statut d'autoanticorps avant le début du traitement. A la 24e semaine, les patients séropositifs au FR et/ou aux anti-CCP lors de l'inclusion ont eu une probabilité significativement augmentée d'obtenir une réponse aux critères ACR20 et ACR50, comparés aux patients séronégatifs (p = 0,0312 et p = 0,0096) [tableau 13]. A la semaine 48, cette observation s'est confirmée avec également une augmentation significative de la probabilité d'obtenir une réponse ACR70 chez les patients séropositifs aux autoanticorps. A la semaine 48, les patients séropositifs avaient 2 à 3 fois plus de chance d'obtenir une réponse ACR que les patients séronégatifs. Les patients séropositifs ont également montré une diminution du score DAS28-VS significativement plus importante que les patients séronégatifs.

|  |
| --- |
| Tableau 13 : Synthèse de l'efficacité en fonction des statuts des autoanticorps à l'inclusion  |
|    | Semaine 24  | Semaine 48  |
|    | Séropositifs(n = 514)  | Séronégatifs(n = 106)  | Séropositifs(n = 506)  | Séronégatifs(n = 101)  |
| ACR20 (%)  | 62,3(1)  | 50,9  | 71,1(1)  | 51,5  |
| ACR50 (%)  | 32,7(1)  | 19,8  | 44,9(2)  | 22,8  |
| ACR70 (%)  | 12,1  | 5,7  | 20,9(1)  | 6,9  |
| Réponse EULAR (%)  | 74,8(1)  | 62,9  | 84,3(1)  | 72,3  |
| Évolution moyenne du DAS28-VS  | - 1,97(2)  | - 1,50  | - 2,48(3)  | - 1,72  |

Les seuils de significativité sont définis par :

(1)  p < 0,05.

(2)  p < 0,001.

(3)  p < 0,0001.

*Efficacité à long terme après plusieurs cycles de traitement :*

Sur plusieurs cycles de traitement et dans toutes les populations de patients étudiées, le traitement par Rituximab associé au méthotrexate a montré une amélioration prolongée des signes cliniques et des symptômes de la PR (selon les scores ACR, DAS28-VS, et les réponses EULAR). Il a été observé une amélioration soutenue de la fonction physique mesurée par le score HAQ-DI et la proportion de patients atteignant le MCID pour le score HAQ-DI.

*Résultats des analyses biologiques :*

Au total, 392/3095 patients (12,7 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde ont eu des taux d'anticorps humains antichimériques (HACA positif) dans les études cliniques, après un traitement par Rituximab . L'émergence des HACA n'a pas été associée à une détérioration clinique ou à un risque accru de réactions aux perfusions ultérieures chez ces patients. La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.

*Population pédiatrique :*

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite auto-immune. Cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

**Expérience clinique dans la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et la polyangéite microscopique :**

Au total, 197 patients âgés de 15 ans et plus atteints de granulomatose avec polyangéite (75 %) et de polyangéite microscopique (24 %) sévères actives ont été inclus et traités dans une étude de non-infériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle, multicentrique. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 afin de recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale une fois par jour (2 mg/kg/jour) pendant 3 à 6 mois, soit Rituximab (375 mg/m2) une fois par semaine pendant 4 semaines. Tous les patients inclus dans le bras cyclophosphamide ont reçu de l'azathioprine en traitement d'entretien durant la période de suivi. Les patients des deux bras ont reçu 1000 mg de méthylprednisolone en bolus intraveineux (IV) [ou un autre glucocorticoïde à une dose équivalente] par jour les jours 1 à 3, suivi par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). La diminution progressive de la dose de prednisone devait être terminée dans un délai de six mois à partir du début du traitement à l'étude.

Le critère d'évaluation principal a été l'obtention d'une rémission complète à 6 mois, définie par un score d'activité de la vascularite de Birmingham pour la granulomatose de Wegener (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) de 0, et l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes. La marge de non-infériorité préspécifiée pour la différence entre les traitements a été de 20 %. L'étude a démontré la non-infériorité de Rituximab par rapport au cyclophosphamide pour l'obtention d'une rémission complète (RC) à 6 mois (tableau 14).

L'efficacité a été observée chez les patients présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et chez les patients présentant une maladie récidivante (tableau 15).

|  |
| --- |
| Tableau 14 : Pourcentage de patients ayant atteint une rémission complète à 6 mois (population en intention de traiter\*)  |
|    | Rituximab (n = 99)  | Cyclophosphamide (n = 98)  | Différence entre les traitements (Rituximab  - Cyclophosphamide)  |
| Taux  | 63,6 %  | 53,1 %  | 10,6 %IC à 95,1 %(a)(- 3,2 % ; 24,3 %)(b)  |
| IC = intervalle de confiance.\*  Imputation la plus défavorable des cas.(a)  L'intervalle de confiance à 95,1 % reflète une erreur supplémentaire alpha de 0,001 afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire d'efficacité.(b)  La non-infériorité a été démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'intervalle de confiance (- 3,2 %) était supérieure à la marge de non-infériorité prédéterminée (- 20 %). |

|  |
| --- |
| Tableau 15 : Rémission complète à 6 mois selon le statut de la maladie  |
|        | Rituximab  | Cyclophosphamide  | Différence (IC à 95 %)  |
| Tous les patients  | n = 99  | n = 98  |        |
| Patients nouvellement diagnostiqués  | n = 48  | n = 48  |        |
| Patients en rechute  | n = 51  | n = 50  |        |
| Rémission complète  |
| Tous les patients  | 63,6 %  | 53,1 %  | 10,6 % (- 3,2 ; 24,3)  |
| Patients nouvellement diagnostiqués  | 60,4 %  | 64,6 %  | - 4,2 % (- 23,6 ; 15,3)  |
| Patients en rechute  | 66,7 %  | 42,0 %  | 24,7 % (5,8 ; 43,6)  |

L'imputation la plus défavorable est appliquée en cas de données manquantes.

*Rémission complète à 12 et 18 mois :*

Dans le groupe Rituximab , 48 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 39 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Chez les patients traités par le cyclophosphamide (suivi par l'azathioprine pour maintenir la rémission complète), 39 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 33 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Entre 12 et 18 mois, 8 rechutes ont été observées dans le groupe Rituximab comparées à quatre dans le groupe cyclophosphamide.

*Retraitement avec Rituximab  :*

Sur la base du jugement de l'investigateur, 15 patients ont reçu un deuxième cycle de Rituximab pour le traitement d'une rechute de la maladie survenue entre 6 et 18 mois après le premier cycle de Rituximab . Les données limitées de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité des cycles ultérieurs de Rituximab chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique.

Un traitement immunosuppresseur prolongé peut être approprié notamment chez les patients à risque de rechute (c'est-à-dire antécédents de rechute précoce et GPA, ou patients présentant une reconstitution lymphocytaire  B associée à la présence d'anticorps PR3 ANCA). Lorsque le traitement par Rituximab a permis l'obtention de la rémission, un traitement immunosuppresseur prolongé peut être envisagé afin de prévenir la rechute. L'efficacité et la sécurité d'un traitement d'entretien par Rituximab n'ont pas été établies.

*Évaluations biologiques :*

Au total, 23/99 (23 %) patients traités par Rituximab au cours de l'étude se sont avérés positifs pour les HACA à 18 mois. Aucun des 99 patients traités par Rituximab n'était positif aux HACA lors de la sélection. La signification clinique de l'apparition d'HACA chez les patients traités par Rituximab n'a pas été établie.