

# 1 TABLE DES MATIERES

2	LISTE DES TABLEAUX AVEC LEUR NUMEROTATION.....	17
3	LISTE DES FIGURES AVEC LEUR NUMEROTATION .....	18
4	LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
5	MEMOIRE DE THESE .....	20
5.1	Introduction .....	20
5.1.1	Le princeps – Mabthera® .....	20
5.1.2	Les biosimilaires – Truxima® et Rixathon®.....	21
5.1.3	Médicaments biologiques et réactions immunitaires .....	25
5.1.4	La pharmacovigilance.....	27
5.2	Méthodes et recherches.....	29
5.2.1	Aspects réglementaires.....	36
5.3	Résultats .....	37
5.3.1	Notifications des cas graves d’hypersensibilité.....	37
5.3.2	Populations des cas graves d’hypersensibilité selon les périodes..	38
5.3.3	Caractéristiques des cas graves d’hypersensibilité selon les périodes 40	
5.3.4	Caractéristiques des cas graves d’hypersensibilité selon le médicament – 2017 à 2020.....	45
5.3.5	Notifications des cas de décès sous RTX .....	51
5.3.6	Populations des cas de décès sous RTX selon les périodes.....	52
5.3.7	Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon les périodes.....	54
5.3.8	Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon le médicament – 2017 à 2020 .....	56
5.3.9	Codage dans la BNPV – Cas décès .....	58
5.4	Discussion .....	58
5.4.1	Evolution de la pharmacovigilance de 1998 à 2020.....	58
5.4.2	Les biais de pharmacovigilance .....	60
5.4.3	Populations comparables des cas graves d’hypersensibilité selon les périodes.....	60

5.4.4	Réactions graves d'hypersensibilité comparables selon les périodes	61
5.4.5	De 2017 à 2020 : Mabthera®, biosimilaires et données manquantes	62
5.4.6	Décès sous RTX : populations et réactions quelques différences....	64
5.5	Conclusion.....	66
6	BIBLIOGRAPHIE .....	68
7	ANNEXES.....	72
	ANNEXE 1: GRAPHIQUE SUR L'EVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE FLACONS DE RITUXIMAB VENDUS SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION, EN FRANCE, PAR ANNEE DE 2016 A 2019 .....	72
	ANNEXE 2: DETAILS PAR BIOSIMILAIRE DES CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS – PERIODE 2017 A 2020 .....	73
	ANNEXE 3: DETAILS PAR BIOSIMILAIRE DES CARACTERISTIQUES DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE – PERIODE 2017 A 2020 .....	74

## 2 LISTE DES TABLEAUX AVEC LEUR NUMEROTATION

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques de la population selon les périodes .....	40
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques des cas d’hypersensibilité selon les périodes .....	45
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques des populations selon les médicaments – Période 2017 à 2020 .....	47
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des cas d’hypersensibilité selon les médicaments – Période 2017 à 2020 .....	49
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques de la population des cas de décès sous RTX – 1998 à 2020 .....	54
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques des cas de décès sous RTX – 1998 à 2020 .....	56
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon les médicaments – 2017 à 2020 .....	57

### 3 LISTE DES FIGURES AVEC LEUR NUMEROTATION

<u>Figure 1</u> : Evolution du nombre annuel de flacons vendus* à l'hôpital, en France, de RTX par année de 1998 à 2019 .....	35
<u>Figure 2</u> : Nombre de cas graves d'hypersensibilité notifiés par année .....	38
<u>Figure 3</u> : Sévérité des réactions immédiates - 1998 à 2011 .....	41
<u>Figure 4</u> : Sévérité des réactions immédiates - 2012 à 2016 .....	43
<u>Figure 5</u> : Sévérité des réactions immédiates - 2017 à 2020 .....	44
<u>Figure 6</u> : Part de marché - période 2017-2019 .....	46
<u>Figure 7</u> : Sévérité des réactions immédiates de Mabthera - 2017 à 2020 .....	50
<u>Figure 8</u> : Sévérité des réactions immédiates des biosimilaires - 2017 à 2020 ....	51
<u>Figure 9</u> : Nombre de décès sous rituximab notifiés par année .....	52

## 4 LISTE DES ABREVIATIONS

AcM : Anticorps monoclonaux

ADA : *Anti-drug antibodies*

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATCD : Antécédent

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human use*

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDD : *Defined Daily Dose*

EMA : *European Medicines Agency*

FDA : *Food and Drug Administration*

HLT : *High Level Term*

HLGT : *High Level Group Term*

HS : Hypersensibilité

IV : Intra-Veineux

LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAR : Polyarthrite Rhumatoïde

PT : *Preferred Term*

PTI : Purpura Thrombopénique

Immunologique

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

RTX : Rituximab

SC : Sous-Cutané

SMQ : *Standard MedDRA Query*

SOC : *System Organ Class*

## 5 MEMOIRE DE THESE

### 5.1 Introduction

Le rituximab (RTX) est un anticorps chimérique murin/humain, réalisé par génie génétique. Le fragment Fab du RTX se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, situé sur les lymphocytes B. Cet antigène s'exprime sur les lymphocytes pré-B et B matures mais également dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non-hodgkiniens. En revanche il est absent des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes et des autres tissus. Le RTX en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B entraîne notamment une lyse cellulaire, par apoptose (1).

#### 5.1.1 Le princeps – Mabthera®

En France, le laboratoire ROCHE obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) du RTX sous l'appellation Mabthera® sous forme intraveineuse (IV), le 02/06/1998, en procédure centralisée. Sa déclaration de commercialisation en France date du 01/12/1998.

Les indications du Mabthera® IV ont évolué et sont actuellement les suivantes (1) :

- Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) (2010)
- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) (lymphome folliculaire : 1998)
- Les polyarthrites rhumatoïdes (PAR) (2006)
- Les granulomatoses avec polyangéite et polyangéite microscopique (2015)

- Les pemphigus vulgaris (2019)

Le 21/03/2014, le laboratoire ROCHE acquière une autre AMM pour le Mabthera® pour la forme sous-cutanée (SC) dans l'indication du LNH. Sa déclaration de commercialisation en France date du 22/06/2015.

Le Mabthera® IV bénéficie également d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI), depuis mars 2019.

Le Mabthera® est un médicament biologique, il est en l'occurrence le médicament biologique de référence du RTX, en France. Un médicament biologique est un médicament dont le principe actif est produit à partir d'une source biologique ou en est extrait. Il est opposé aux médicaments chimiques dont le principe actif est issu de la synthèse chimique. Les médicaments issus de la biotechnologie sont des molécules complexes (avec une structure primaire, secondaire et tertiaire) dont le procédé de fabrication présente des sources de variabilité à prendre en compte dans le contrôle de la qualité finale (méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques combinées). Le marché de ces produits est actuellement en expansion et représente de gros enjeux économiques. Depuis 2013, date d'expiration du brevet du Mabthera® nous assistons à l'émergence de ses biosimilaires.

#### 5.1.2 Les biosimilaires – Truxima® et Rixathon®

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions

pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication - Article L.5121-1, 15° du Code de la Santé Publique (CSP).

En France, les biosimilaires du Mabthera® sont le Truxima® et le Rixathon®. Ils sont commercialisés pour les mêmes indications que le Mabthera® et bénéficient également de la RTU pour les PTI (du fait de l'inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique).

<b>Biosimilaire</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>Date d'AMM - Procédure centralisée</b>	<b>Déclaration de commercialisation</b>
Truxima® IV	Celltrion Healthcare	18/05/2017	06/11/2017
Rixathon® IV	Sandoz	15/06/2017	05/02/2018

L'objectif du développement d'un biosimilaire est de démontrer l'étroite similitude avec le produit d'origine, en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité humaine (dont l'immunogénicité). Plusieurs paramètres sont comparés : les propriétés physico-chimiques et biologiques, les paramètres pharmacodynamiques et toxicologiques et les paramètres cliniques (2).

Des *guidelines* (EMA/CHMP/42832/05/) ont été élaborées par l'EMA afin de permettre le développement et l'enregistrement de ces nouvelles molécules. Car le concept de « générique » ne s'applique pas aux biosimilaires. Pour les génériques, une fois la qualité pharmaceutique prouvée, seules des études *in vitro* et *in vivo* de biodisponibilité sont nécessaires pour obtenir l'AMM – aucune

analyse clinique d'efficacité et de sécurité directe n'est généralement demandée (3).

La similarité clinique entre un biosimilaire et le médicament de référence est souvent démontrée pour une indication principale et l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications peut être envisagée sous certaines conditions.

Les dossiers d'AMM des médicaments biosimilaires, conformément au règlement CE n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31/03/2004, sont autorisés selon une procédure centralisée avec examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cette procédure entraîne une seule AMM commune à tous les états membres de la Communauté Européenne et permet un accès à l'ensemble du marché communautaire européen.

Le dossier de demande comprend des données sur :

- La qualité pharmaceutique, qui sera comparée aux données du médicament de référence. Le procédé de production peut être différent de celui du médicament de référence, pouvant ainsi entraîner des différences sur la structure moléculaire,
- La sécurité et la toxicologie, principalement étudiées via des études *in vitro* et *in vivo*,
- La clinique, avec des études d'efficacité et de tolérance sur l'équivalence entre le biosimilaire et le médicament de référence.

L'interchangeabilité ou « switch » d'un médicament biologique par un biosimilaire peut être réalisée par le prescripteur, à tout moment. Elle doit respecter plusieurs conditions :

- Le patient traité par un médicament biologique doit être informé de l'interchangeabilité et donner son accord
- Le patient doit bénéficier d'une surveillance clinique
- La traçabilité des médicaments biologiques doit être assurée

Le principe de substitution des pharmaciens qui avait été prévu par la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2014 a été supprimé par la LFSS pour 2020.

Les études menées pour les AMM des différents biosimilaires, ont tout d'abord concerné l'indication de PAR, puis par extrapolation ont concerné toutes les indications du Mabthera®. L'extrapolation des résultats à d'autres indications a été confirmée par une étude prospective, notamment, démontrant l'efficacité et la sécurité des biosimilaires dans le pemphigus vulgaris (4).

Concernant le Truxima® (CT-P10) dès les études de phase I, les profils d'immunogénicité et de sécurité étaient comparables avec le Mabthera® (5). Les études de phase III confirment les résultats de cette phase I pour le Truxima®, notamment pour les réactions liées à la perfusion qui font partie des effets indésirables les plus courants (6).

Concernant le Rixathon® (GP13), l'étude de phase I/II premièrement dans la PAR (7) montre également des incidences de réactions anaphylactiques, de réactions

d'hypersensibilité et de réactions liées à la perfusion similaires entre les différents bras de l'étude (Rixathon® *versus* Mabthera®). L'étude de phase III concernant l'indication de lymphome folliculaire avancé confirme un profil de tolérance similaire entre le Rixathon® et le Mabthera® (8).

Dans la littérature, nous retrouvons également différentes méta-analyses confirmant les résultats des études déposées lors de l'AMM des biosimilaires, sur la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux médicaments développés autant pour des indications de rhumatologie que d'hématologie (9) (10).

### 5.1.3 Médicaments biologiques et réactions immunitaires

L'un des principaux défis du développement des anticorps monoclonaux (AcM) est la gestion de l'immunogénicité. L'immunogénicité est le fait, chez un patient, de développer des anticorps anti-AcM (*anti-drug antibodies* – ADA) (11). Les risques d'immunogénicité dépendent à la fois du produit et du patient et sont à prendre en compte lors de la demande d'AMM (12). Les questions d'immunogénicité ont également été abordées dans une étude reprenant les données des essais cliniques notamment dans les maladies rhumatismales, le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin soumis à la FDA (*Food and Drug Administration*) ou à l'EMA (13), qui concluent à une similarité entre les biosimilaires et le princeps.

La toxicité des anticorps monoclonaux peut s'expliquer par leur capacité à interagir avec le système immunitaire. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, nous retrouvons les réactions liées à la perfusion qui apparaissent généralement de 30 minutes à 2h après le début de la perfusion, pouvant aller

jusqu'à 72h après la perfusion (14). Elles surviennent généralement lors des premières injections. Les mécanismes d'action de ces réactions sont peu connus. Nous distinguons tout de même, les réactions immédiates régies par les IgE, dites allergiques, des réactions immédiates de relargage cytokinique, dites non-allergiques (15). Leur distinction est fondamentale pour une éventuelle réintroduction ; dans le cas des réactions impliquant des IgE, elle est contre-indiquée, et possible dans le cas des syndromes de relargage cytokinique (14).

Les récents progrès sur la compréhension des réactions d'hypersensibilité ont fait évoluer la classification de Coombs et Gell, de 1975 (16) qui classée les hypersensibilités en quatre grands types : type I – hypersensibilité immédiate médiée par les IgE, type II – hypersensibilité liée aux IgM et IgG, type III – hypersensibilité par complexes immuns et type IV – hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T. En 2003, Johansson a notamment revu la nomenclature des allergies distinguant les hypersensibilités non-allergiques des allergiques et parmi les allergiques celles médiées par les IgE et celles non-médiées par les IgE (17). Une étude récente plus spécifique sur les réactions d'hypersensibilités aux anticorps monoclonaux décrit des réactions de type I, des relargages cytokiniques, des réactions mixtes et des réactions retardées (18). Parmi les réactions d'hypersensibilité retardée, les maladies sériques sont également décrites (19). La symptomatologie même des réactions ne permet pas de différencier ces différents types d'allergie. Cependant l'étiologie et le diagnostic sont fondamentaux pour prévoir une éventuelle réintroduction du traitement.

#### 5.1.4 La pharmacovigilance

La pharmacovigilance, préoccupation mondiale, est la résultante de plusieurs scandales sanitaires, principalement au cours du XX<sup>e</sup> siècle. Notamment la tragédie du thalidomide dans les années 60 (20), enregistrant plus de 10 000 malformations chez des nouveau-nés de mère traitées par cette molécule ; conduisant à l'amendement de la loi Kefauver-Harris « *Federal food, drug and cosmetic art* » signé en 1962 aux Etats-Unis, obligeant les fabricants de médicaments à prouver l'efficacité et la sécurité de leur molécule avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte (21). L'année suivante en 1963, l'organisation mondiale de la santé (OMS) créa les centres nationaux de pharmacovigilance, dans 10 pays ; en France, la Direction Générale de la Santé proclamera les premiers centres de pharmacovigilance en 1973 (22). Des décrets se suivirent pour légiférer sur la pharmacovigilance en France, notamment celui du 24 mai 1984 rendant obligatoire la déclaration des effets indésirables par les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes (23). Le décret du 13 mars 1995 étend cette obligation aux pharmaciens (24). L'histoire récente du Médiator® (25) rappelle la nécessité de surveillance des médicaments après leur commercialisation, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée en 2012, suite à ce drame, pour renforcer la sécurité sanitaire (26). L'objectif de la pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121-1 et R.5121-150 du Code de la Santé Publique (27).

Le système de pharmacovigilance, actuel en France, implique les professionnels de santé, les centres régionaux, les entreprises ainsi que les patients coordonnés par l'ANSM (28). Il est constitué notamment de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dispersés sur le territoire. Les effets indésirables recueillis par ses centres, sont évalués, analysés et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) (29).

La BNPV utilise la terminologie du dictionnaire médical des affaires réglementaires (*Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA*) pour classer les différentes notifications d'effets indésirables. Cette terminologie médicale internationale a été développée à la suite de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation et permet de standardiser la terminologie médicale à l'échelle mondiale pour permettre de meilleurs échanges d'informations (30). Le dictionnaire MedDRA a une structure hiérarchique multiaxiale, avec 5 niveaux hiérarchiques de précisions quant aux termes utilisés (terme le plus précis : LLT « *lowest level term* », PT « *preferred term* », HLT « *high level term* », HLG « *high level group term* », SOC « *system organ class* »).

Les acteurs du système de pharmacovigilance en France sont nombreux, l'ANSM évalue notamment les notifications spontanées renseignées dans la BNPV et les cas marquants émanant des CRPV, signaux potentiels à investiguer (28). Jusqu'en juin 2019, régulièrement se réunissait le Comité Technique de Pharmacovigilance – constitué des membres de la commission nationale de pharmacovigilance et d'un représentant de chaque CRPV. Il était chargé de coordonner le recueil des données sur les effets indésirables, de proposer et d'évaluer des enquêtes (art. R.

5121-164 du Code de la Santé Publique). Ce Comité Technique de Pharmacovigilance a laissé sa place au Comité Scientifique Permanent, en juin 2019. Ainsi au Comité Technique de Pharmacovigilance du 26 mars 2019, un cluster de 8 cas sur une période de 8 mois, émanant du même CRPV, faisant suite à l'injection de biosimilaires du Mabthera® dont 2 fatals, a attiré l'attention. De ce constat, notre étude de pharmacovigilance permet l'analyse des cas graves d'hypersensibilité des patients traités par Mabthera®, Truxima® et Rixathon®.

#### Objectif primaire :

Décrire et comparer le nombre de cas graves d'hypersensibilité au Mabthera® *versus* ses biosimilaires Truxima® et Rixathon® enregistrés dans la BNPV, en France depuis leur commercialisation jusqu'au 31 août 2020.

#### Objectif secondaire :

Décrire les cas mortels d'hypersensibilité au Mabthera® *versus* ses biosimilaires Truxima® et Rixathon® parmi les cas rapportés de décès sous RTX.

## 5.2 Méthodes et recherches

Il s'agit d'une étude sur base de données. La requête est effectuée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance - Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'ANSM, les cas anonymes d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance (28).

Pour l'objectif primaire, la population d'étude est l'ensemble des patients traités par RTX (princeps et biosimilaires) ayant développé une réaction grave d'hypersensibilité notifiée dans la BNPV avant le 31 août 2020. « Un effet

indésirable grave est défini par un effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé » (27) . Pour cela une extraction des cas anonymes de la BNPV a été effectuée sur la période du 01 janvier 1998 au 31 août 2020. Pour la sélection des cas, l'exposition au traitement RTX est sans limite de posologie, ni durée de traitement, le critère d'imputabilité défini pour le RTX est médicament suspect/interaction ; les termes MedDRA de *la Standard MedDRA Query (SMQ)* « étroite » hypersensibilité et la SMQ « étroite » réaction anaphylactique sont utilisés et seuls les cas graves sont conservés – permettant ainsi de limiter le nombre de cas. Le codage des cas dans la BNPV étant dépendant de la personne le réalisant, le choix de ces SMQ a été jugé plus pertinent afin d'identifier le domaine d'intérêt (les SMQ étant un groupement de termes PT correspondant à une affection médicale). Les cas graves récoltés sont sous forme de fiche dense, comportant des données sur le(s) médicament(s), le patient et l'(es) effet(s) indésirable(s) suspectés. Chaque fiche dense comporte également un narratif qui décrit, en texte libre, le contexte, la chronologie des événements et l'évolution ; tenant compte des données cliniques et biologiques du patient. Ce narratif est à l'appréciation du rédacteur du cas, les précisions quant à l'évènement sont donc variables d'un cas à l'autre. La deuxième partie du recueil de données de l'étude a consisté à lire chaque fiche dense, par le même lecteur, s'apparentant à une étude de terrain. Cette lecture minutieuse a permis

de récupérer les critères qui nous a permis l'évaluation des cas. Ce recueil de données a été consigné dans un tableau Excel®, décrivant :

- Le médicament :
  - Distinction entre le princeps Mabthera® et les biosimilaires Truxima® ou Rixathon®,
  - Distinction entre une primo-prescription et un switch (modification d'une prescription de princeps vers une prescription de biosimilaire),
  - Description du numéro de cure,
  - Présence de médicaments co-suspects,
  - Voie d'administration – Les biosimilaires étant seulement commercialisés sous forme intraveineuse, la sélection des cas a donc porté uniquement sur cette voie d'administration. Cette donnée a permis d'affiner les critères d'inclusion des cas,
- L'indication : distinction entre l'oncologie et les autres indications
- Le patient :
  - Recueil de l'âge, du sexe,
  - Description des éventuels antécédents d'hypersensibilité avec le RTX et le terrain atopique,
- L'évènement :
  - La date de celui-ci,
  - Le délai d'apparition : distinction entre un délai immédiat (<2h après la perfusion du médicament) et un délai retardé (>2h après la perfusion) (31),

- L'évolution, avec une variable binaire décrivant un décès ou une guérison.
- La sévérité des réactions immédiates a été évaluée et classée selon la classification de Ring et Messmer, en quatre grades (32) :

<b>Grade</b>	<b>Symptômes</b>
I	Signes cutanéomuqueux généraux : érythème, urticaire avec ou sans angio-œdème
II	Atteinte multi-viscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension, tachycardie, toux, difficulté ventilatoire
III	Atteinte multi-viscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie/bradycardie, trouble du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents et n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt cardio-respiratoire, décès

Certaines réactions immédiates décrivaient une symptomatologie différente telle que des troubles digestifs, de la fièvre, des frissons, des sueurs ont été classées dans une catégorie « autres ».

La requête a rapporté 721 cas dont 24 décès.

Pour l'objectif secondaire, une seconde requête sur la BNPV a été réalisée. Cette requête a permis de remonter tous les cas mortels de RTX du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 août 2020. Pour la sélection des cas, l'exposition au traitement RTX est sans limite de posologie, ni durée de traitement, le critère d'imputabilité défini pour le RTX est médicament suspect/interaction et l'évolution recherchée est « décès ».

La requête a rapporté 222 cas dont 3 cas non-datés. Une lecture minutieuse, identique à celle mise en place pour l'objectif primaire, a été réalisée sélectionnant les informations sur le médicament, notamment sa voie d'administration (les biosimilaires étant commercialisés uniquement par voie intraveineuse, les cas d'administration sous-cutanée ont été retirés), l'indication, le patient et l'événement. Cette lecture a également rapporté des données sur les causes de décès, la présence de comorbidités chez le patient (pathologies chroniques associées), les éventuelles prémédications, débit et palier de perfusion de l'injection de RTX. Ces données ont été récoltées dans le but de comparer les pratiques aux recommandations inscrites dans les RCP du Mabthera® (1), Truxima® (33) et Rixathon® (34). Elles préconisent en prévention des réactions liées à la perfusion :

- Lors de la première perfusion, débiter à une vitesse de 50 mg/h, après 30 minutes la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h,
- Les perfusions suivantes peuvent débiter à 100 mg/h puis augmenter de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h,
- Une administration systématique par analgésique/antipyrétique et un antihistaminique avant chaque perfusion de RTX,
- En oncologie, une prémédication par glucocorticoïdes doit également être réalisée si la chimiothérapie associée ne contient pas de glucocorticoïde,
- Pour les polyarthrite rhumatoïde notamment, une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone intraveineux, 30 minutes avant la perfusion de RTX.

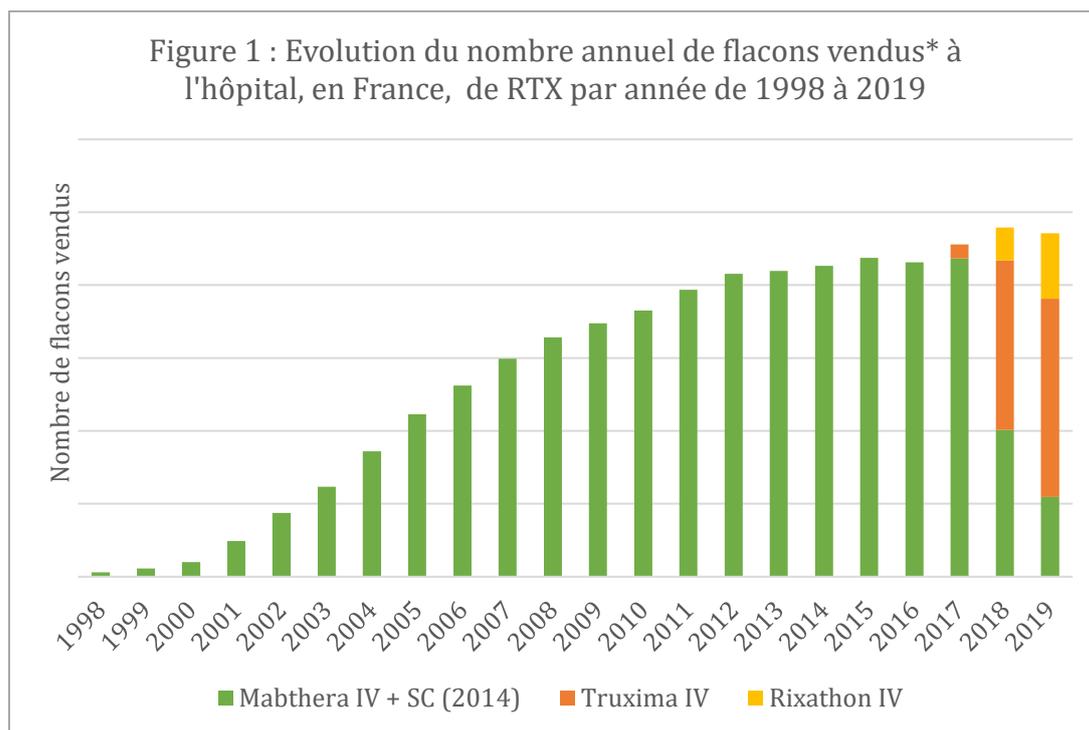
Les réactions liées à la perfusion incluant les réactions d'hypersensibilité immédiate sont des effets indésirables connus et les recommandations sont assez précises afin de limiter leur fréquence et leur sévérité.

Afin de comparer les différents cas, une donnée supplémentaire a été nécessaire pour tenir compte de la vie des médicaments : les données de vente. Il est sans rappeler que le parcours du princeps est diamétralement opposé à celui des biosimilaires :

- Le Mabthera® étant commercialisé depuis 1998,
- Le Truxima® arrivant sur le marché en 2017,
- Le Rixathon® dernier biosimilaire commercialisé en France, a fait son apparition en 2018.

Les données de vente du Mabthera®, Truxima® et Rixathon® ont été recueillies auprès de l'ANSM, ces molécules sont principalement dispensées en milieu hospitaliers. La figure 1 indique l'évolution du nombre annuel de flacons vendus (voie intraveineuse et sous-cutanée – la voie sous-cutanée représentée uniquement pour le Mabthera®, depuis 2014) de RTX.

En annexe 1, le graphique des ventes de RTX selon les voies d'administration illustre que les ventes de Mabthera® SC sont stables et ne semblent pas impactées par l'arrivée des biosimilaires, la forme SC n'étant pas commercialisée pour Rixathon® et Truxima®.



\*Données confidentielles – représentation de la tendance du nombre de flacons vendus

Ainsi, trois grandes périodes se distinguent :

- De 1998 à 2011 : augmentation progressive des ventes de Mabthera®
- De 2012 à 2016 : stabilisation des ventes de Mabthera®
- De 2017 à 2019 (les données de l'année 2020, n'étant pas encore disponibles) : arrivée sur le marché des biosimilaires, avec décroissance des ventes de Mabthera®

L'étude descriptive qui a été menée s'est donc appuyée sur cette division permettant une comparaison des cas et des profils des patients, période par période puis médicament par médicament prenant ainsi en compte les spécificités d'époque. L'analyse des périodes de 1998 à 2011 et de 2017 à 2020 est primordiale, car ces périodes témoignent respectivement du début de commercialisation du Mabthera® et des biosimilaires. Ainsi le nombre de

notifications est comparé selon des périodes de vie similaires entre les médicaments.

A partir des données de vente, des taux de notifications ont été calculés. Habituellement les taux de notifications sont calculés à l'aide de la *Defined Daily Dose* (DDD) – Dose d'entretien moyenne supposée pour le médicament dans son indication principale (35). Malheureusement aucune DDD n'a été établie pour le RTX, les indications et les posologies étant très variées. La DDD permet également d'extrapoler avec les données de vente le nombre de patients traités par la molécule, dans cette étude le nombre de patients sous RTX n'a donc pas pu être établi, sans cette donnée, les analyses statistiques restent limitées et le taux de notifications est calculé avec le nombre de gramme vendu de RTX.

En somme, cette étude principalement descriptive repose sur la comparaison du nombre de cas graves d'hypersensibilité entre le Mabthera® et ses biosimilaires, en tenant compte des périodes, avec la comparaison des taux de notifications et la description des cas et des profils de patients. Le logiciel utilisé dans cette étude est Excel®.

### 5.2.1 Aspects réglementaires

La BNPV est accessible à l'ANSM et dans les CRPV. Les données de la BNPV étant anonymes, aucun accord préalable n'est nécessaire. Les données de vente sont présentées sous forme de graphique afin de ne pas divulguer les données brutes de chaque laboratoire, ces dernières étant protégées par la loi.

## 5.3 Résultats

### 5.3.1 Notifications des cas graves d'hypersensibilité

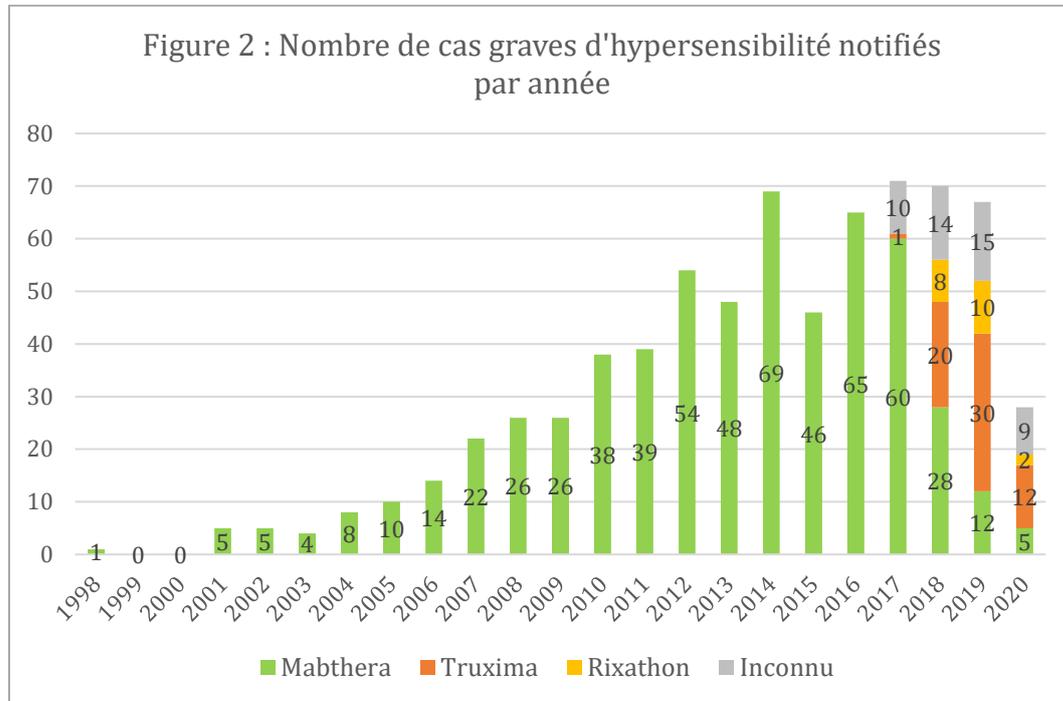
La requête ressource 721 cas graves d'hypersensibilité dont 24 décès répartis entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 août 2020.

La figure 2 illustre l'évolution des notifications spontanées de cas graves d'hypersensibilité au RTX. De 1998 à 2016, le Mabthera® est le seul médicament commercialisé en France. Durant cette période les notifications augmentent progressivement de 1998 à 2016, avec une diminution en 2013, un pic en 2014 et de nouveau une diminution en 2015. A partir de 2017, les premières notifications de cas graves de biosimilaires apparaissent, avec une augmentation progressive, au détriment des notifications de Mabthera®. Les données de 2020 ne couvrent pas toute l'année mais seulement jusqu'au 31 août 2020.

Dans cette étude, 49 cas graves ne différenciaient pas le princeps du biosimilaire quant à la molécule mise en cause dans l'effet indésirable. Quatre cas graves de Mabthera® (dont 1 décès) et 1 cas grave de molécule inconnue n'étaient pas datés. Les 5 (0,7%) cas non datés ont été exclus de l'étude.

L'étude porte donc sur 716 cas graves d'hypersensibilité dont 23 (3,2%) décès. La moyenne d'âge est de 57,1 ans, avec une médiane à 61 ans. L'étendue des valeurs d'âge est de 4 mois à 94 ans. La population est en majorité féminine avec un *sex ratio* femme/homme de 1,1.

Parmi les notifications, 518 (72,3%) cas ont été déclarés par des médecins, 180 (25,1%) par des pharmaciens, 6 (0,8%) par des infirmiers, 8 (1,1%) par d'autres professionnels de santé et 4 (0,6%) sans information sur le déclarant.



### 5.3.2 Populations des cas graves d'hypersensibilité selon les périodes

#### 5.3.2.1 Période 1998 - 2011

De 1998 à 2011, 198 (soient 27,7% du nombre de cas total) cas graves d'hypersensibilité au Mabthera® ont été notifiés. La moyenne d'âge de la population est de 56,3 ans, avec une médiane à 59,5 ans. Le *sex ratio* femme/homme est de 1,02. L'indication principale du Mabthera® est l'oncologie avec 117 cas (59,1%), cependant pour 10 (5,1%) cas l'indication n'a pas été renseignée. Parmi les cas, 18 (9,1%) avaient un terrain atopique (antécédents

d'asthme allergique, de rhinite allergique, d'allergie alimentaire ou à d'autres médicaments) et 21 (10,6%) avaient déjà eu une réaction au RTX (tableau 1).

#### 5.3.2.2 Période 2012 – 2016

De 2012 à 2016, 282 (soient 39,4% du nombre de cas total) cas graves d'hypersensibilité au Mabthera® ont été déclarés. La moyenne d'âge de la population est de 57,9 ans, avec une médiane à 62 ans. Au seuil de 5%, la moyenne d'âge est similaire à celle de la période de 1998 à 2011 (Test T Student,  $p$ -value = 0,40). Le *sex ratio* femme/homme est de 1,04. L'indication majoritaire est également l'oncologie avec 175 (62,1%) cas. Parmi les cas, 27 (9,6%) décrivent un terrain allergique et 31 (11,0%) décrivent un antécédent de réaction au RTX (tableau 1). Un test du  $\text{Khi}^2$  comparant la distribution de la variable « terrain allergique » groupée avec celle « antécédents de réaction au RTX » entre la période de 2012 – 2016 et la période de 1998-2011 n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux périodes (au seuil de 5%, test  $\text{Khi}^2 = 1,02$  avec 1 ddl).

#### 5.3.2.3 Période 2017 – 2020

De 2017 à 2020, période à laquelle les biosimilaires accèdent au marché, 236 (soient 33,0% du nombre de cas total) cas graves d'hypersensibilité au RTX ont été renseignés. La moyenne d'âge de la population est 56,7 ans avec une médiane à 60,5 ans. Au seuil de 5%, la moyenne d'âge est similaire à celle de la période de 1998 à 2011 (Test T Student,  $p$ -value = 0,85). Le *sex ratio* femme/homme est de 1,21. L'oncologie reste l'indication majoritaire du RTX avec 147 (62,3%) cas graves notifiés. ; seulement 2 (0,8%) cas n'avaient pas d'indication mentionnée.

Durant cette période, 39 (16,5%) cas décrivent un antécédent de réaction au RTX et 22 (9,3%) illustrent un terrain allergique (tableau 1). Un test du Khi<sup>2</sup> comparant la distribution de la variable « terrain allergique » groupée avec celle « antécédents de réaction au RTX » entre la période de 2017 – 2020 et la période de 1998-2011 n’a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux périodes (au seuil de 5%, test Khi<sup>2</sup> = 2,61 ; 1 ddl).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population selon les périodes

	1998-2011		2012-2016		2017-2020	
<b>Sexe, n (%)</b>						
Femme	100	(50,5)	144	(51,1)	129	(54,7)
Homme	98	(49,5)	138	(48,9)	107	(45,3)
<b>Totaux</b>	<b>198</b>	<b>(100)</b>	<b>282</b>	<b>(100)</b>	<b>236</b>	<b>(100)</b>
<b>Age, (année)</b>						
Moyenne	56,3		57,9		56,7	
Médiane	59,5		62,0		60,5	
<b>ATCD/FDR, n (%)</b>						
Terrain allergique	18	(9,1)	27	(9,6)	22	(9,3)
Réaction précédente au RTX	21	(10,6)	31	(11,0)	39	(16,5)
<b>Indication, n (%)</b>						
Oncologie	117	(59,1)	175	(62,1)	147	(62,3)
Non-oncologie	71	(35,9)	97	(34,4)	87	(36,9)
<i>Non renseignée</i>	10	(5,1)	10	(3,5)	2	(0,8)

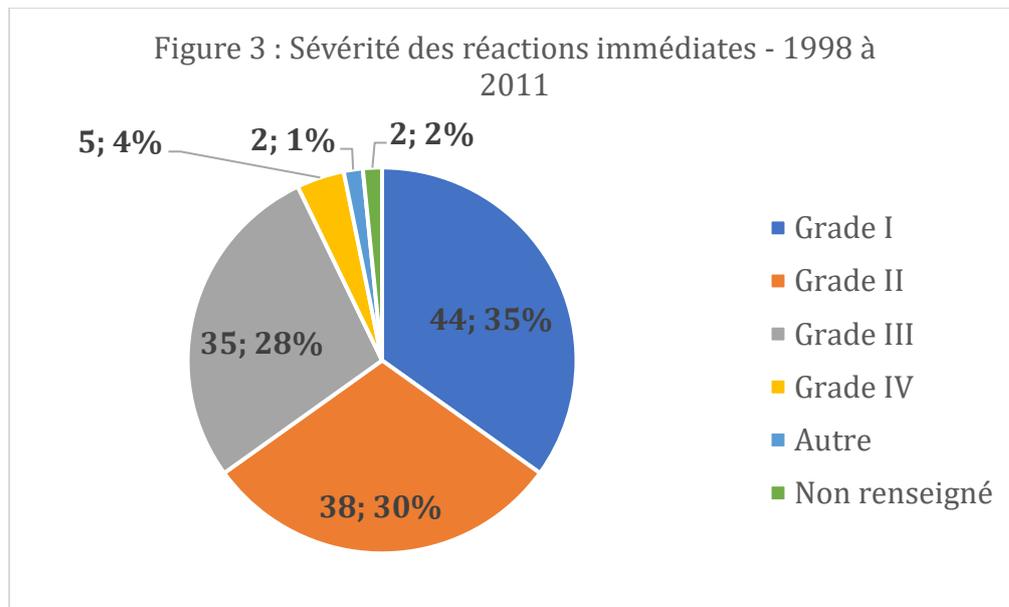
### 5.3.3 Caractéristiques des cas graves d’hypersensibilité selon les périodes

#### 5.3.3.1 Période 1998 – 2011

Durant les premières années de commercialisation du Mabthera®, il a été rapporté 198 cas graves d’hypersensibilité, parmi ces réactions 126 (63,6%) décrivent des réactions d’hypersensibilité immédiate, 71 (35,9%) représentent des réactions d’hypersensibilité retardée et seulement 1 (0,5%) cas ne peut être

classé dans l'une des deux catégories précédentes. Dans la majorité des cas (n=110, 55,6%) les effets indésirables surviennent lors des 2 premières injections de Mabthera®. Dans les descriptions des notifications, 154 cas (77,8%) indiquent comme seul suspect de l'effet indésirable, le Mabthera® (tableau 2) et 7 cas (3,5%) ont une issue fatale. Le taux de notifications durant cette période est de 0,40, représentant le nombre de notifications par gramme de Mabthera® vendu.

Concernant la sévérité des cas d'hypersensibilité immédiate, durant la période 1998 à 2011, 44 cas (34%) décrivent des réactions de grade I, 38 (30%) représentent des réactions de grade II, 35 (28%) des réactions de grade III et 5 (4%) illustrent des réactions de grade IV. Pour 2 cas (2%), les réactions sont classées dans la catégorie « autre » et dans 2 cas (2%) également, la sévérité n'est pas renseignée (figure 3). Parmi les réactions immédiates, 5 conduisent à un décès.

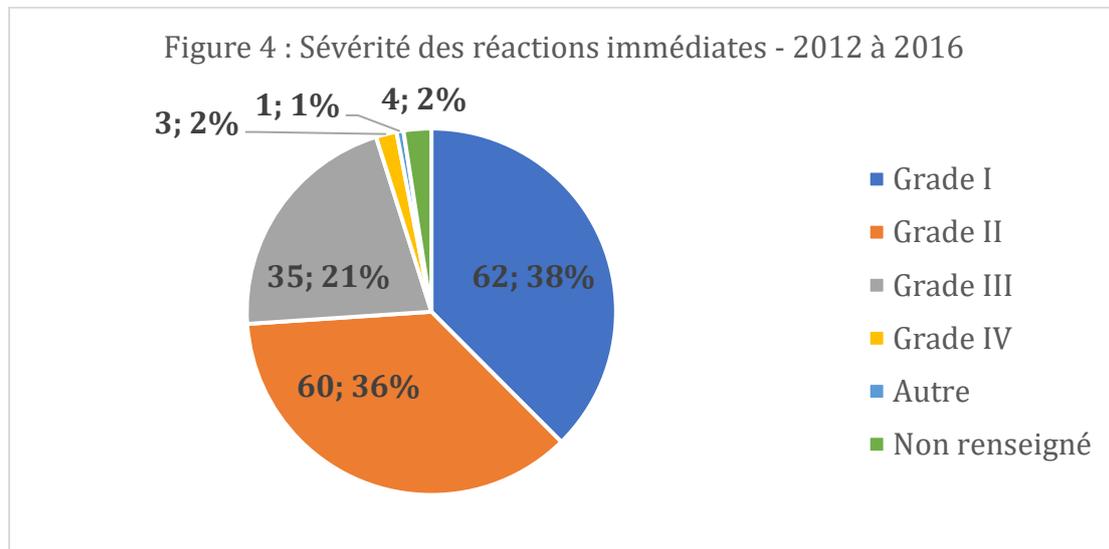


### 5.3.3.2 Période 2012 – 2016

Durant la période de 2012 à 2016, période de stabilisation des ventes de Mabthera®, 282 cas graves d'hypersensibilité ont été notifiés. Parmi ces cas, 165 (58,5%) décrivent des réactions d'hypersensibilité immédiate, 116 (41,1%) représentent des réactions d'hypersensibilité retardée (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 1,64$  ; 1 ddl) et 1 cas (0,4) seulement indique une réaction ne pouvant être classée dans l'une des deux catégories précédentes. La majorité, soient 163 cas (57,8%), des effets indésirables survient lors des 2 premières injections de Mabthera®, (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 1,07$ , 1 ddl). Pour 183 cas (64,9%), le seul médicament suspect dans l'apparition de l'hypersensibilité est le Mabthera® et 8 décès (2,8%) sont comptabilisés, (aucune différence statistiquement significative avec les décès observés durant la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 0,19$  ; 1 ddl) (tableau 2). Le taux de notifications pendant cette période est de 0,63, représentant le nombre de notifications par gramme de Mabthera® vendu.

Concernant la sévérité des cas d'hypersensibilité immédiate, 62 cas (38%) décrivent des réactions de grade I, 60 (36%) représentent des réactions de grade II, 35 (21%) des réactions de grade III et 3 (2%) illustrent des réactions de grade IV. Pour 1 cas (1%), la réaction est classée dans la catégorie « autre » et pour 4 cas (2%) la sévérité n'est pas renseignée (figure 4). Un test du  $\text{Khi}^2$  regroupant les réactions de grade « autre », I et II en « réactions peu sévères » et les grades III et IV en « réactions sévères » comparant la période de 1998 – 2011 à celle de 2012

- 2016, décrit une différence significative entre la distribution de la sévérité des cas selon les périodes (test  $\text{Khi}^2 = 4,09$  ; 1 ddl). Parmi les réactions immédiates, 2 évoluent vers la létalité.



### 5.3.3.3 Période 2017 – 2020 : détails selon les médicaments présents sur le marché

Durant la dernière période de l'étude de 2017 à 2020, les notifications concernent à la fois le Mabthera® et ses biosimilaires : Truxima® et Rixathon® ; 236 cas graves d'hypersensibilité ont été notifiés. Parmi ces cas 134 (56,8%) décrivent des réactions d'hypersensibilité immédiate, 101 (42,8%) représentent des réactions d'hypersensibilité retardée (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 2,20$ , 1 ddl) et 1 cas (0,4%) seulement indique une réaction ne pouvant être classée dans l'une des deux catégories précédentes. La majorité, soient 149 cas (63,1%), des effets indésirables surviennent lors des 2 premières injections de RTX, (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 2,68$  ; 1

ddl). Huit cas (3,4%) ont une issue fatale (aucune différence statistiquement significative avec les décès observés durant la période de 1998 à 2011, test  $\text{Khi}^2 = 0,09$  ; 1 ddl). Dans 149 cas (63,1%), les notifications ne décrivent qu'un seul médicament comme suspect de la réaction d'hypersensibilité (tableau 2). Le taux de notifications pendant cette période est de 0,85.

Concernant la sévérité des cas d'hypersensibilité immédiate, 55 (41%) décrivent des réactions de grade I, 49 (37%) représentent des réactions de grade II, 22 (16%) des réactions de grade III et 2 (2%) illustrent des réactions de grade IV. Pour 3 cas (2%), les réactions sont classées dans la catégorie « autre » et pour 2 cas (2%) également, la sévérité n'est pas renseignée (figure 5). Un test du  $\text{Khi}^2$  regroupant les réactions de grade « autre », I et II en « réactions peu sévères » et les grades III et IV en « réactions sévères » comparant la période de 1998 – 2011 à celle de 2012 – 2016, décrit une différence significative entre la distribution de la sévérité des cas selon les périodes (test  $\text{Khi}^2 = 6,73$  ; 1 ddl). Parmi les réactions immédiates, 3 sont létales.

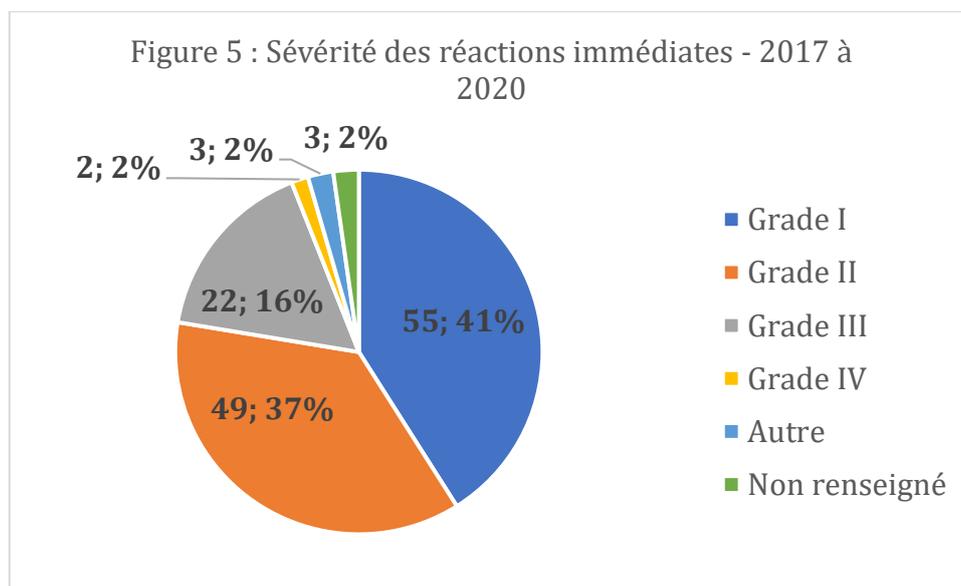
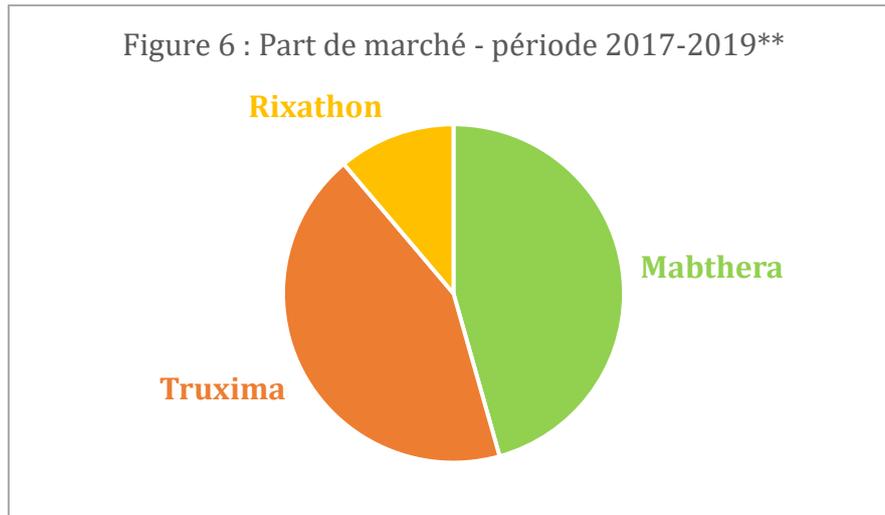


Tableau 2 : Caractéristiques des cas d'hypersensibilité selon les périodes

	1998-2011		2012-2016		2017-2020	
<b>Réaction, n (%)</b>						
Immédiate	126	(63,6)	165	(58,5)	134	(56,8)
« Peu sévères »	84	(68%)	123	(76%)	107	(82%)
« Sévères »	40	(31%)	38	(24%)	24	(18%)
Retardée	71	(35,9)	116	(41,1)	101	(42,8)
Délai inconnu	1	(0,5)	1	(0,4)	1	(0,4)
Suite aux 2 premières injections	110	(55,6)	163	(57,8)	149	(63,1)
<b>Totaux</b>	<b>198</b>	<b>(100)</b>	<b>282</b>	<b>(100)</b>	<b>236</b>	<b>(100)</b>
<b>Seul médicament suspect, n (%)</b>	154	(77,8)	183	(64,9)	149	(63,1)
<b>Décès totaux, n (%)</b>	7	(3,5)	8	(2,8)	8	(3,4)
Suite à une réaction immédiate	5	(2,5)	2	(0,7)	3	(1,3)
Suite à une réaction retardée	2	(1,0)	6	(2,1)	5	(2,1)
<b>Taux de notifications</b>	0,63		0,85		0,84	

#### 5.3.4 Caractéristiques des cas graves d'hypersensibilité selon le médicament – 2017 à 2020

Depuis l'arrivée sur le marché, en France, des biosimilaires, les ventes de RTX se partagent entre le Mabthera®, le Truxima® et le Rixathon®. Les données de ventes étant confidentielles, un graphique sur les tendances des parts de marché est proposé (figure 6). La majorité des ventes durant cette période est attribuée aux biosimilaires, mais suivie de peu par les ventes de Mabthera®.



\*\*Données confidentielles – représentation de la tendance des quantités de flacons vendus par médicament

Parmi les 236 cas déclarés durant la période de 2017 à 2020, 105 (44,5%) concernent le Mabthera®, 83 (35,2%) désignent les biosimilaires (Truxima® et Rixathon® confondus) et 48 (20,3%) cas ne distinguent pas le biosimilaire du princeps (en annexe 2 : détails des caractéristiques des populations des cas de Truxima® et Rixathon® séparément).

La population sous Mabthera® a une moyenne d'âge à 56,4 ans, le *sex ratio* femme/homme est de 0,8. Pour 15 cas (14,3%), un antécédent de réactions allergiques au RTX a été décrit et 8 cas (7,6%) ont un terrain atopique. Dans 65 cas (61,9%), le Mabthera® est prescrit dans une indication d'oncologie.

Concernant la population sous biosimilaire (Truxima® et Rixathon®), la moyenne d'âge est de 55,5 ans (au seuil de 5%, aucune différence statistiquement significative avec la moyenne d'âge des cas de Mabthera® - Test T Student, *p-value* = 0,77) et le *sex ratio* femme/homme est de 1,5. Dans 15 cas (18,1%) un antécédent de réactions allergiques au RTX a été décrit et 10 cas (12%) ont un terrain atopique. Un test du  $\chi^2$ , comparant la distribution de la variable « terrain

allergique » groupée avec celle « antécédents de réaction au RTX » parmi les cas sous Mabthera® et les cas sous biosimilaires, ne retrouve aucune différence statistiquement significative entre les deux médicaments (au seuil de 5%, test  $\text{Khi}^2 = 1,66$  avec 1 ddl). Dans 51 cas (61,4%), il s'agit d'indication d'oncologie (tableau 3) (en annexe 3 : détails des caractéristiques des cas d'hypersensibilité de Truxima® et Rixathon® séparément).

Tableau 3 : Caractéristiques des populations selon les médicaments – Période 2017 à 2020

2017-2020	Mabthera®		Biosimilaires		Spécialité inconnue	
<b>Sexe, n (%)</b>						
Femme	47	(44,8)	50,0	(60,2)	32	(66,7)
Homme	58	(55,2)	33,0	(39,8)	16	(33,3)
<b>Totaux</b>	<b>105</b>	<b>(100)</b>	<b>83</b>	<b>(100)</b>	<b>48</b>	<b>(100)</b>
<b>Age, (année)</b>						
Moyenne	56,4		55,5		59,5	
<b>ATCD/FDR, n (%)</b>						
Terrain allergique	8	(7,6)	10	(12,0)	4	(8,3)
Réaction précédente au RTX	15	(14,3)	15	(18,1)	9	(18,8)
<b>Indication, n (%)</b>						
Oncologie	65	(61,9)	51	(61,4)	31	(64,6)
Non-oncologie	38	(36,2)	32	(38,6)	17	(35,4)
Non renseignée	2	(1,9)	0	(0)	0	(0)

De 2017 à 2020, sous Mabthera® 64 cas (61%) représentent des réactions d'hypersensibilité immédiate et 40 (38,1%) des réactions d'hypersensibilité retardée et pour 1 cas (1%) le délai d'apparition n'est pas renseigné. La réaction se produit pour 71 cas (67,6%) lors des deux premières injections. Deux (1,9%)

cas de switch (biosimilaires vers Mabthera®) sont décrits. Quatre (3,8%) décès sont rapportés. Le taux de notifications est de 0,8 pour les cas de Mabthera® - il est calculé pour les années 2017 à 2019 (les données de vente de 2020 n'étant pas disponibles).

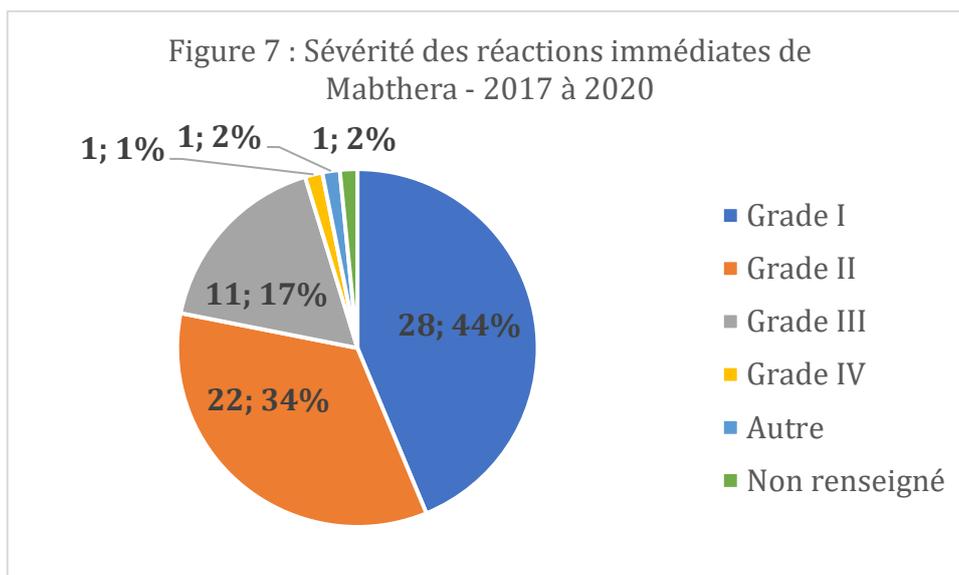
Parmi les cas d'hypersensibilité aux biosimilaires, 52 (62,7%) représentent des réactions immédiates, 31 (37,4%) représentent des réactions d'hypersensibilité retardée (aucune différence statistiquement significative avec les cas de Mabthera®, test  $\text{Khi}^2 = 0,02$  ; 1 ddl). La réaction se produit pour 59 cas (71,1%) lors des deux premières injections, (aucune différence statistiquement significative avec les réactions sous Mabthera®, test  $\text{Khi}^2 = 0,26$  ; 1 ddl). Quatorze (16,9%) cas de switch (Mabthera® vers biosimilaires) sont renseignés, parmi ces cas 1 a une issue fatale. Pour 52 cas (62,7%), les biosimilaires est le seul médicament suspect de l'effet indésirable. Pour 3 cas (3,6%) l'issue est létale (effectifs théoriques < 5, test du  $\text{Khi}^2$  non réalisable). Le taux de notifications (2017 à 2019) est de 0,71 (tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des cas d’hypersensibilité selon les médicaments –

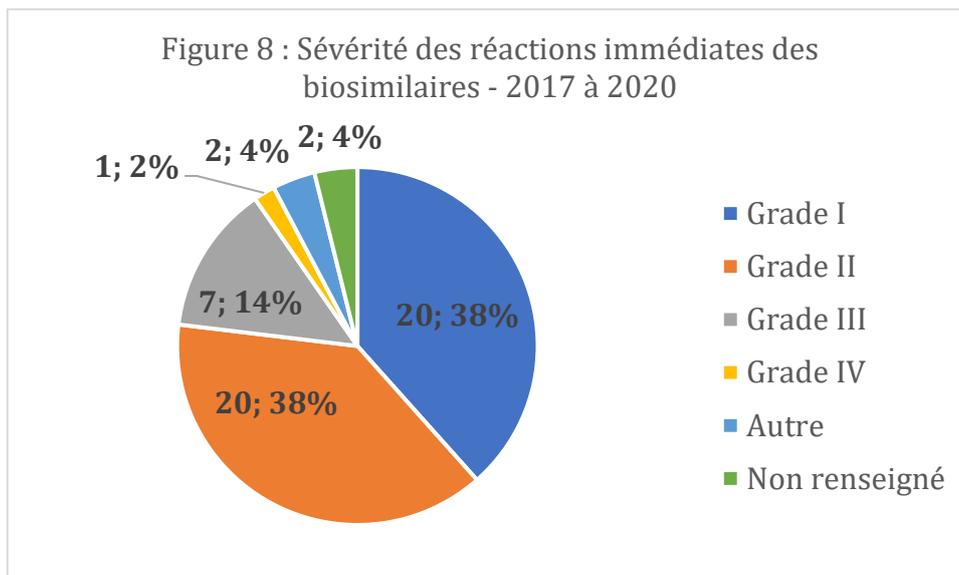
Période 2017 à 2020

2017-2020	Mabthera®	Biosimilaires	Spécialité inconnue
<b>Réaction, n (%)</b>			
Immédiate	64 (61,0)	52 (62,7)	18 (37,5)
Retardée	40 (38,1)	31 (37,4)	30 (62,5)
Délai inconnu	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)
Suite aux 2 premières injections	71 (67,6)	59 (71,1)	19 (39,6)
Switch	2 (1,9)	14 (16,9)	1 (2,1)
<b>Totaux</b>	<b>105 (100)</b>	<b>83 (100)</b>	<b>48 (100)</b>
<b>Seul médicament suspect, n (%)</b>	74 (70,5)	52 (62,7)	23 (47,9)
<b>Décès totaux, n (%)</b>	4 (3,8)	3 (3,6)	1 (2,1)
Suite à une réaction immédiate	1 (1,0)	2 (2,4)	0 (0)
Suite à une réaction retardée	3 (2,9)	1 (1,2)	1 (2,1)
Après un switch	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)
<b>Taux de notifications (2017-2019)</b>	0,80	0,71	/

Concernant la sévérité des cas d’hypersensibilité immédiate, les cas de Mabthera® représentent majoritairement des grades I pour 28 cas (44%), des grades II pour 22 (34%) puis 11 cas (17%) de grade III et 1 cas (1%) de grade IV (figure 7). Un (1%) décès sous Mabthera® à la suite d’une réaction d’hypersensibilité immédiate a été rapporté.



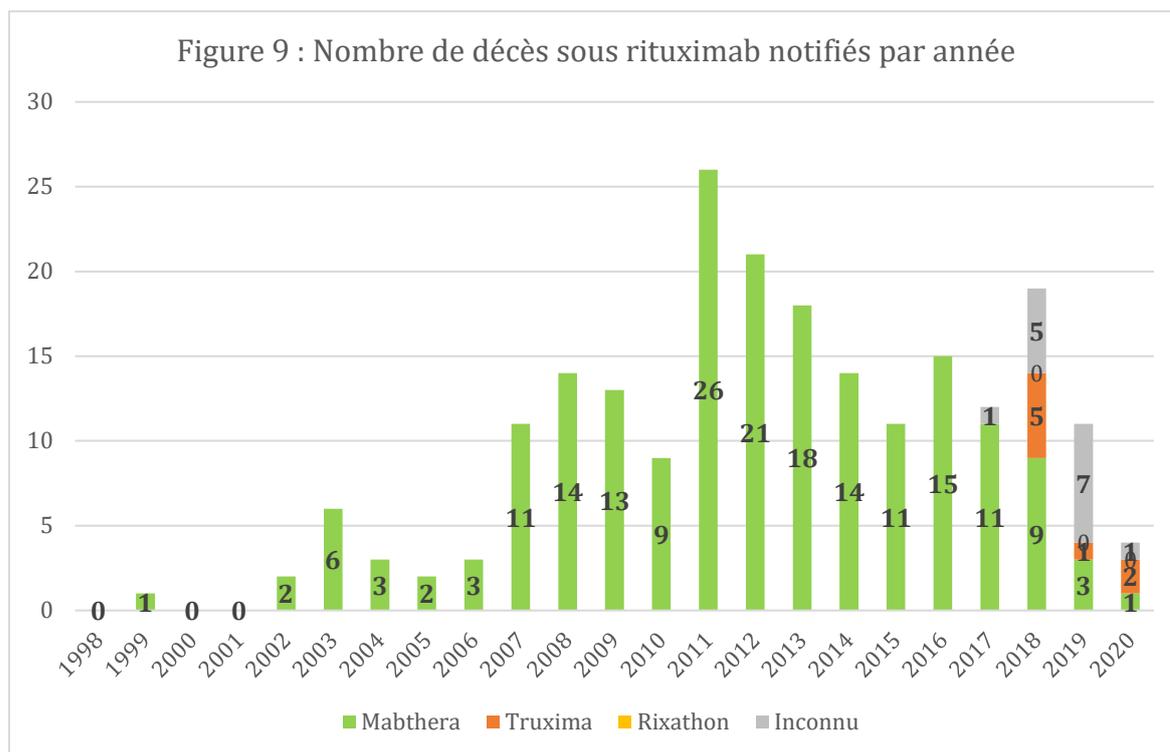
Pour les cas de biosimilaires, les grade I et II sont également majoritaires avec 20 cas (38%) chacun, les grades III représentent 7 cas (14%) et les grades IV 1 cas (2%) (figure 8). Un test du  $\text{Khi}^2$  regroupant les réactions de grade « autre », I et II en « réactions peu sévères » et les grades III et IV en « réactions sévères » comparant les cas sous Mabthera® des cas sous biosimilaires, ne décrit aucune différence statistiquement significative entre la distribution de la sévérité des cas selon les médicaments (test  $\text{Khi}^2 = 0,18$  ; 1 ddl). Deux (2,4%) décès sous biosimilaires à la suite d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ont été notifiés (effectifs théoriques < 5, test du  $\text{Khi}^2$  non réalisable).



### 5.3.5 Notifications des cas de décès sous RTX

La requête a rapporté 222 cas, mais l'étude a porté sur 215 cas de décès, les cas non-datés et les cas d'administration sous-cutanée ont été exclus.

La figure 9 décrit l'évolution des notifications des cas de décès du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 août 2020. Avec une moyenne de décès par RTX à 9,8 par an, en France. Les années se suivent mais ne se ressemblent guère, notamment en 2011 avec un pic à 26 décès à l'année. A l'arrivée des biosimilaires, les notifications de décès sous Mabthera® régressent et des notifications de décès sous biosimilaires apparaissent. La moyenne d'âge des cas de décès sous RTX est de 64,7 ans avec une médiane à 68 ans. Le *sex ratio* femme/homme est de 0,83.



### 5.3.6 Populations des cas de décès sous RTX selon les périodes

Durant la période de 1998 à 2011, 90 (41,9% des cas totaux de décès) cas de décès sous Mabthera® ont été déclarés, le *sex ratio* femme/homme de cette période est de 0,84. La moyenne d'âge est de 60,4 ans, avec une médiane à 64 ans et une étendue de 16 à 90 ans. Dans 34 cas (37,8%) les patients avaient des comorbidités. L'indication majoritaire du Mabthera® est l'oncologie avec 68 cas (75,6%).

De 2012 à 2016, 79 (36,7%) cas de décès sous Mabthera® ont été notifiés. Le *sex ratio* femme/homme est de 0,77. La moyenne d'âge est de 68,6 ans, au seuil de 5%, la moyenne est statistiquement différente de celle de la période de 1998 à 2011 (résultat Test T Student, *p-value* = 0,0007). La médiane est de 71 ans et l'étendue de 16 à 86 ans. Dans 36 cas (45,6%), les patients avaient des comorbidités, (aucune différence statistiquement significative avec la période de

1998 à 201, au seuil de 5%, test  $\text{Khi}^2 = 1,10$  ; 1 ddl). Dans presque 80% des cas (n=63) l'indication du Mabthera® est l'oncologie.

A l'arrivée des biosimilaires, du 2017 à 2020, 46 (21,4%) cas de décès ont été signalés. La majorité d'entre eux concernée le Mabthera® avec 24 (52,2%) cas contre 8 (17,4%) pour les biosimilaires. Pendant cette période, le *sex ratio* femme/homme est de 0,92. La moyenne d'âge est de 66,6 ans, au seuil de 5% la moyenne d'âge est considérée comme identique à celle de la période de 1998-2011 (résultat du Test T Student, *p-value* = 0,06). La médiane est de 70 ans avec une étendue de 0,75 à 91 ans. Comme les périodes précédentes, 21 cas (45,7%) décrivent des comorbidités (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, au seuil de 5%, test  $\text{Khi}^2 = 0,97$  ; 1 ddl). L'indication principale est également l'oncologie avec 33 cas (71,7%) (tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques de la population des cas de décès sous RTX – 1998 à

2020

	1998-2011		2012-2016		2017-2020	
<b>Sexe, n (%)</b>						
<b>Femme</b>	41	(45,6)	34	(43)	22	(47,8)
<b>Homme</b>	49	(54,4)	44	(55,7)	24	(52,2)
<b>Totaux</b>	<b>90</b>	<b>(100)</b>	<b>79</b>	<b>(100)</b>	<b>46</b>	<b>(100)</b>
<b>Age (années)</b>						
<b>Moyenne</b>	60,4		68,6		66,6	
<b>Médiane</b>	64		71		70	
<b>Minimum</b>	16		16		0,75	
<b>Maximum</b>	90		86		91	
<b>Caractéristiques, n (%)</b>						
<b>Comorbidités</b>	34	(37,8)	36	(45,6)	21	(45,7)
<b>Indication, n (%)</b>						
<b>Oncologie</b>	68	(75,6)	63	(79,7)	33	(71,7)
<b>Non-oncologie</b>	22	(24,4)	15	(19,0)	12	(26,1)
<b>Médicament, n (%)</b>						
<b>Mabthera®</b>	90	(100)	79	(100)	24	(52,2)
<b>Biosimilaires</b>	0	(0)	0	(0)	8	(17,4)
<b>Inconnu</b>	0	(0)	0	(0)	14	(30,4)

### 5.3.7 Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon les périodes

Durant la période de 1998 à 2011, 90 décès sont recensés, avec le narratif des cas, dans 15 cas (16,7%) les prémédications sont indiquées, dans 3 cas (3,3%) les débits de perfusion sont renseignés. Près d'un tiers (30%) des décès se réalisent au cours des deux premières injections de Mabthera®. Dans 36 cas (40%) seul le

Mabthera® est incriminé dans la réaction fatale. La cause de décès, pour 7 cas (7,8%) est identifiée comme étant une hypersensibilité.

De 2012 à 2016, 79 cas de décès sont notifiés, 7 (8,9%) d'entre eux indiquent une prémédication et 4 (5,1%) d'entre eux renseignent un débit de perfusion adéquat (effectifs théoriques < 5, test du Khi<sup>2</sup> non réalisable). Dans 17 cas (21,5%), la réaction fatale se produit au cours des deux premières injections (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test Khi<sup>2</sup> = 1,94 ; 1 ddl) et dans 28 cas (35,4%) le Mabthera® est le seul suspect de cette issue fatale. Pour 8 cas (10%), l'étiologie du décès est une réaction d'hypersensibilité (aucune différence statistiquement significative avec les cas de la période de 1998 à 2011, test Khi<sup>2</sup> = 0,83 ; 1 ddl).

Depuis la venue des biosimilaires (2017 à 2020), 46 cas de décès ont été déclarés. Pour 2 cas (4,3%), les prémédications sont renseignées et dans 2 cas (4,3%) également les débits de perfusion sont mentionnés (effectifs théoriques < 5, test du Khi<sup>2</sup> non réalisable). Dans 17 cas (37%), l'issue fatale se produit dans les deux premières injections de RTX (aucune différence statistiquement significative avec la période de 1998 à 2011, test Khi<sup>2</sup> = 1,79 ; 1 ddl). Dans 10 (21,7%) cas, le RTX est le seul suspect de cette réaction fatale. Dans 8 cas (17,4%), l'hypersensibilité est identifiée comme la cause du décès (tableau 6) (aucune différence statistiquement significative avec les cas de la période de 1998 à 2011, test Khi<sup>2</sup> = 2,96 ; 1 ddl).

Tableau 6 : Caractéristiques des cas de décès sous RTX – 1998 à 2020

	1998-2011		2012-2016		2017-2020	
<b>Réaction, n (%)</b>						
Suite aux 2 premières injections	27	(30)	17	(21,5)	17	(37,0)
Suite à un switch	0	(0)	0	(0)	1	(2,2)
<b>Administration, n (%)</b>						
Prémédication	15	(16,7)	7	(8,9)	2	(4,3)
Débit de perfusion par palier	3	(3,3)	4	(5,1)	2	(4,3)
Seul médicament suspect	36	(40,0)	28	(35,4)	10	(21,7)
<b>Cause, n (%)</b>						
Hypersensibilité	7	(7,8)	8	(10,1)	8	(17,4)
<b>Totaux, n (%)</b>	<b>90</b>	<b>(100)</b>	<b>79</b>	<b>(100)</b>	<b>46</b>	<b>(100)</b>

### 5.3.8 Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon le médicament – 2017 à 2020

Durant la période de 2017 à 2020, 46 cas de décès ont été déclarés. Vingt-quatre (52,2%) cas concernent le Mabthera®, 8 (17,4%) cas concernent les biosimilaires et 14 (30,4%) cas ne distinguent pas le princeps du biosimilaire.

Concernant le *sex ratio* femme/homme, pour les cas de Mabthera® il est de 0,85, pour les cas de biosimilaires il est de 3. La moyenne d'âge des cas de Mabthera® est 64,6 ans et des cas de biosimilaires de 68,4 ans, au seuil de 5% les moyennes d'âge sont identiques (résultat Test T Student, *p-value* = 0,63). Dans plus de 60% des cas de Mabthera® (70,8%) et de biosimilaires (62,5%) l'indication renseignée est l'oncologie. Autant pour le Mabthera® que pour les biosimilaires, 37,5% des cas de réactions fatales se déroulent au cours des deux premières injections de RTX. Dans plus de 20% des cas, pour le Mabthera® (20,8%) et les biosimilaires (25%), le RTX est le seul médicament suspect dans ces issues fatales. Concernant

les cas de Mabthera®, seul 1 cas (4,2%) décrit une prémédication, et 1 cas (4,2%) décrit également un débit de perfusion. Pour les biosimilaires, dans 1 cas (12,5%) une prémédication est notifiée et dans 1 cas (12,5%) également un débit de perfusion est indiqué. Pour les cas de biosimilaires, 1 cas (12,5%) indique un switch. L'issue fatale est causée par une réaction d'hypersensibilité, pour 4 cas (16,7%) de Mabthera® et pour 3 cas (37,5%) de biosimilaires (tableau 7) (effectifs théoriques < 5, test du Khi<sup>2</sup> non réalisable).

Tableau 7 : Caractéristiques des cas de décès sous RTX selon les médicaments

2017 - 2020	Mabthera®		Biosimilaires		Inconnu	
<b>Sexe, n (%)</b>						
Femme	11	(45,8)	6	(75,0)	5	(35,7)
Homme	13	(54,2)	2	(25,0)	9	(64,3)
Totaux	<b>24</b>	(100)	<b>8</b>	(100)	<b>14</b>	(100)
<b>Age (années)</b>						
Moyenne	64,6		68,4		68,8	
<b>Caractéristiques, n (%)</b>						
Comorbidités	12	(50,0)	3	(37,5)	6	(42,9)
<b>Indication, n (%)</b>						
Oncologie	17	(70,8)	5	(62,5)	11	(78,6)
Non-oncologie	7	(29,2)	3	(37,5)	2	(14,3)
<b>Réaction, n (%)</b>						
Suite aux 2 premières injections	9	(37,5)	3	(37,5)	5	(35,7)
Suite à un switch	0	(0,0)	1	(12,5)	0	(0,0)
<b>Administration, n (%)</b>						
Prémédication	1	(4,2)	1	(12,5)	0	(0,0)
Débit de perfusion par palier	1	(4,2)	1	(12,5)	0	(0,0)
Seul médicament suspect	5	(20,8)	2	(25,0)	3	(21,4)
<b>Cause, n (%)</b>						
Hypersensibilité	<b>4</b>	(16,7)	<b>3</b>	(37,5)	<b>1</b>	(7,1)

### 5.3.9 Codage dans la BNPV – Cas décès

Après lecture des cas de décès sous RTX, 4 cas ont été identifiés comme pouvant être des réactions d'hypersensibilité immédiate. Ces cas n'ont pas été remontés avec les SMQ « étroites » hypersensibilité et réaction anaphylactique, ces cas n'ont donc pas été pris en compte dans l'étude. Il s'agit de 3 cas de Mabthera® et 1 cas de Truxima®, la moyenne d'âge est de 62,3 ans, avec un *sex ratio* femme/homme de 0,33. Il s'agit de cas d'injection en intra-veineux, aucun cas ne fait suite à un switch. Pour 3 cas, le décès survient dans les deux premières injections de RTX. Deux cas ont une indication oncologique et 2 cas une indication non-oncologique. La SMQ « étroites » hypersensibilité ne ressent pas le PT « arrêt cardiorespiratoire » seulement « arrêt respiratoire ». Et les SMQ « étroites » utilisées pour cette étude ne comportent pas les termes « mort », « mort subite ». Les cas codés avec ces PT ne remontent donc pas dans la requête.

## 5.4 Discussion

### 5.4.1 Evolution de la pharmacovigilance de 1998 à 2020

Cette étude de pharmacovigilance s'articule avec le système de pharmacovigilance français qui n'a cessé d'évoluer de 1998 à 2020. Depuis 1973, création des premiers centres de pharmacovigilance en France, les décrets se sont succédés pour modeler cette veille sanitaire. La loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative « au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme » crée l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). L'AFSSAPS se substitue à l'agence du

médicament suite à la mise en place du décret n°99-142 du 4 mars 1999 (36). Puis le 1<sup>er</sup> mai 2012, l'ANSM remplace l'AFSSAPS dont elle reprend les missions, les droits et les obligations (37). L'évolution des grandes instances sanitaires indique que le système de veille sanitaire, en France, est en perpétuel remaniement régi par les décisions politiques des gouvernements successifs. A l'échelle de notre étude, nous garderons en tête que le système de pharmacovigilance est en évolution permanente influençant le taux de notifications.

La BNPV outils de la pharmacovigilance en France est également soumise aux évolutions. Un rapport sur la pharmacovigilance réalisé par l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) en juin 2011, rapporte que jusqu'en janvier 2011 seulement un administrateur gérait la BNPV, l'effectif étant clairement insuffisant. La base présente également des limites avec un manque d'harmonisation des pratiques de codages, des difficultés de connexion et une absence de référentiel universel des médicaments (38). Pour pallier cette diversité de codage, le recueil de données a nécessité l'utilisation des SMQ « étroite » hypersensibilité et « étroite » réaction anaphylactique. Cependant ces choix ne garantissent pas l'exhaustivité des cas d'hypersensibilité. Les 4 cas d'hypersensibilité immédiate repérés après lecture des fiches denses de décès sous RTX illustrent que le codage a ses limites et qu'il est à l'appréciation de celui qui le réalise. Les signes cliniques sont variés et non-spécifiques dans les réactions d'hypersensibilité, ainsi le codage est d'autant plus complexe et ne garantit pas l'exhaustivité des cas sélectionnés.

#### 5.4.2 Les biais de pharmacovigilance

Les études de pharmacovigilance sont soumises à différents biais :

- L'effet Weber se traduisant par une variation du nombre de notifications au cours du temps. Généralement une augmentation des notifications des effets indésirables non-graves durant les deux premières années de commercialisation d'un médicament est perçue, puis ce phénomène décline (39). Dans cette étude, ce biais est limité car seuls les cas graves ont été sélectionnés.
- Le biais de notoriété (40) impacte notre étude de pharmacovigilance. Les biosimilaires sont un sujet d'actualité liés à des enjeux économiques, notamment avec une rémunération incitative de l'Assurance Maladie encourageant leur utilisation par les établissements de santé (article 51 LFSS) (41). Le phénomène attendu est une sur-déclaration des effets indésirables des biosimilaires.
- Le biais de notification (41) est un phénomène de sous-notification propre à toute l'Europe. Ce biais est cependant limité du fait de l'utilisation majoritaire du RTX dans les milieux hospitaliers, où ce phénomène est moindre.

#### 5.4.3 Populations comparables des cas graves d'hypersensibilité selon les périodes

Concernant les 3 périodes de commercialisation du RTX, les populations semblent similaires : les *sex ratio* femme/homme oscillent entre 1,0 et 1,2, les moyennes d'âge s'échelonnent de 56,3 ans (de 1998 à 2011) à 57,9 ans (de 2012 à 2016) (aucune différence statistiquement significative – Test T Student) avec une médiane de 59,5 ans de 1998 à 2011 et de 62 ans de 2012 à 2016, le terrain allergique concerne environ 9% des cas et en majorité le RTX est prescrit en

oncologie. Les cas décrivant des antécédents de réactions au RTX concernent environ 10% des cas sur les 2 périodes de 1998 à 2016 et 16,5% sur la période de 2017 à 2020. Ce résultat suit le fait que sur la période de 2017 à 2020, le RTX a déjà plus de 20 ans de commercialisation.

#### 5.4.4 Réactions graves d'hypersensibilité comparables selon les périodes

Cette étude montre que majoritairement, les réactions d'hypersensibilité notifiées concernent des réactions immédiates allant de 56,8% sur la période de 2017 à 2020 jusqu'à 63,6% de 1998 à 2011 (aucune différence statistiquement significative n'est observée selon les périodes – Khi<sup>2</sup>). Peu importe la période, environ 0,5% des cas ne relatent pas le délai d'apparition de la réaction, s'inscrivant dans les données manquantes. La majorité des réactions survient au cours des deux premières injections de RTX, de 55,6% des cas de 1998 à 2011 jusqu'à 63,1% des cas de 2017 à 2020. Le nombre de décès oscille de 2,8% (n=8) des cas de 2012 à 2016 à 3,5% (n=7) des cas de 1998 à 2011 (aucune différence statistiquement significative n'est observée selon les périodes – Khi<sup>2</sup>). Et dans près des 2/3 des cas, le RTX est le seul médicament suspect dans la réaction pour les périodes de 2012 à 2020 et dépassant les ¾ (77,8%) des cas durant la période de 1998 à 2011.

Concernant la sévérité des cas graves d'hypersensibilité immédiate au RTX, nous notons quelques différences notamment entre la période de 1998 à 2011 et 2017 à 2020 avec un test du Khi<sup>2</sup> montrant une différence statistiquement significative entre la distribution des réactions « peu sévères » (grade « autre », I, et II) :

respectivement 84 cas (67,7%) et 107 cas (81,7%) ; et « sévères » (grade III et IV) : 40 cas (32,3%) de 1998 à 2011 et 24 cas (18,3%) de 2017 à 2020.

Cependant avec l'ensemble des résultats, les populations traitées par RTX et les caractéristiques des cas graves d'hypersensibilité au RTX semblent assez similaires entre les différentes périodes de commercialisation.

#### 5.4.5 De 2017 à 2020 : Mabthera®, biosimilaires et données manquantes

Durant cette période 236 cas ont été notifiés, environ 45% (n=105) des cas concernent le Mabthera®, environ 35% (n=83) des cas concernent les biosimilaires et environ 20% (n=48) des cas ne distinguent pas le biosimilaire du princeps. Les parts de marché concernent majoritairement les biosimilaires avec une prédominance pour les ventes de Truxima® alors que les notifications de cas graves d'hypersensibilité concernent majoritairement le Mabthera®.

Les moyennes d'âge des cas sous Mabthera® et biosimilaires sont statistiquement identiques, respectivement 56,4 ans et 55,5 ans. Le terrain allergique et les antécédents de réactions au RTX décrits dans les cas, sont identiques entre les cas de Mabthera® et ceux des biosimilaires. L'indication du RTX reste dans plus de 60% l'oncologie dans les cas de Mabthera® (61%) et de biosimilaires (62,7%).

Concernant les réactions d'hypersensibilité, dans près de 60% des cas de Mabthera® et de biosimilaires, la réaction décrite est une hypersensibilité immédiate. La distribution de la sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate est identique entre les cas Mabthera® et les cas biosimilaires, avec une majorité de grade « autre », I et II, décrit comme « peu sévère » et moins de 20%

de cas « sévères » (grade III et IV). Dans plus des 2/3 des cas de Mabthera® (67,6%) et de biosimilaires (70%), la réaction d'hypersensibilité se produit lors des 2 premières injections de RTX. Dans environ 2/3 des cas de Mabthera® (70,5%) et de biosimilaires (62,7%), le suspect de la réaction d'hypersensibilité est uniquement le RTX. Les décès sous Mabthera® représentent 3,8% (n=4) des cas, similaires à ceux sous biosimilaires soient 3,6% (n=3) des cas.

Concernant les switches, ils concernent 16,9% (n=14) des cas de biosimilaires contre 1,9% (n=2) des cas de Mabthera®. Ce résultat suit l'article 51 de la LFSS sur l'incitation de l'Assurance Maladie à prescrire des biosimilaires (41).

Globalement, durant la période de 2017 à 2020, la comparaison des cas de réactions d'hypersensibilité au Mabthera® et aux biosimilaires ne semble soulever aucun signal de pharmacovigilance. Cependant parmi les 236 cas décrits, 20,3% (n=48) des cas ne distinguent pas le princeps du biosimilaire. Cette donnée est fondamentale, nous considérons durant cette période que les données manquantes sont à hauteur de 20%. Dans la littérature, il est rappelé que souvent un taux supérieur ou égal à 10% de données manquantes est préjudiciable dans l'interprétation des résultats (42). Il est donc fondamental de rester prudent quant à l'interprétation des résultats.

## 5.4.6 Décès sous RTX : populations et réactions quelques différences

### 5.4.6.1 Population et réactions entre similitudes et divergences

Durant les 3 périodes, les *sex ratio* femme/homme des populations de décès sous RTX sont proches et s'échelonnent de 0,77 à 0,92. L'indication du RTX, peu importe la période est majoritairement l'oncologie avec plus de 70% des cas. Concernant la moyenne d'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été établie entre la période de 1998 à 2011 et celle de 2017 à 2020, en revanche une différence statistiquement significative existe entre les périodes de 1998 à 2011 et 2012 à 2016.

Concernant les caractéristiques des populations, aucune différence statistiquement significative n'a été établie entre les comorbidités décrites dans les cas selon les périodes ; soient environ 40% des cas présentent des comorbidités. Ces réactions entraînant le décès, se réalisent durant les 2 premières injections de RTX dans environ 30% des cas, sans différence significative entre les 3 périodes. La part de cas mortels due à une hypersensibilité est similaire entre les 3 périodes. Avant l'administration, 15 cas (16,7%) de la période de 1998 à 2011 décrivent une prémédication et de 2017 à 2020, seulement 2 cas (4,3%) mentionnent une prémédication ; cette prémédication permettant de limiter les réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité immédiate.

Le RTX est le seul médicament suspect dans la survenue du décès dans 36 cas (40%) de 1998 à 2011, dans 28 cas (35,4%) de 2012 à 2016 et dans 10 cas (21,7%) de 2017 à 2020. Les prises en charge des pathologies sont de plus en plus élaborées et peuvent complexifier les analyses de pharmacovigilance.

Les résultats ne semblent pas soulever de signal de pharmacovigilance, sachant que certaines catégories ont des effectifs trop faibles pour une interprétation fiable.

#### *5.4.6.2 Décès : Mabthera®, biosimilaires et données manquantes*

De 2017 à 2020, la moyenne d'âge des cas de Mabthera® et de biosimilaires est identique. Les effectifs des cas de biosimilaires sont faibles, avec seulement 8 cas ; les comparaisons statistiques ne sont donc pas envisageables.

Par ailleurs, durant cette période 46 décès ont été rapportés, dont 24 décès (52,2%) sous Mabthera®, 8 (17,3%) sous biosimilaires et 14 (30,4%) sans distinction entre biosimilaire et princeps. Ainsi soulève la problématique des données manquantes, qui dans ce cas de figure, représentent 30,4%. Certes des différences sont notées entre les médicaments : le *sex ratio* femme/homme (0,8 pour les cas de Mabthera® et 3 pour les cas de biosimilaires), les comorbidités, les prémédications ; mais au vu des données manquantes il est impossible d'interpréter ces résultats et de visualiser un éventuel signal de pharmacovigilance.

## 5.5 Conclusion

Finally, during the 3 periods of commercialization of RTX (1998 to 2011, 2012 to 2016 and 2017 to 2020), the cases of reactions of hypersensitivity to RTX are in populations that seem similar, according to ages, the *sex ratio* and the antecedents of allergy. The reactions of hypersensitivity are mainly immediate regardless of the period, the delay of occurrence is mainly during the two first injections. As for the number of deaths, it is around 3% for all periods combined. These similarities precisely between the period of 1998 to 2011 and the period of 2017 to 2020 allow illustrating that the notifications concerning the first years of commercialization of Mabthera® and biosimilars have identical profiles. However, during the period of 2017 to 2020, among the notifications of reactions of hypersensitivity, we note that there is more than 10% of missing data, the cases do not systematically distinguish the difference between the princeps and the biosimilar. Certainly no signal of pharmacovigilance seems to be emerging but this missing data does not allow us to affirm this result with certainty.

The cases of deaths under RTX are in populations similar according to age and associated comorbidities for the periods of 1998-2011 and 2017 to 2020. The part of hypersensitivity leading to death is identical between the periods. However during the period of 2017 to 2020, the numbers are often low to allow a reliable statistical analysis; it is added 30% of missing data regarding the distinction between the princeps and the biosimilar (the coding of cases being performed in

DCI (dénomination commune internationale). Dans ces conditions, il est difficile de réaliser une analyse précise et fiable des cas.

Finalement, même si aucun signal de pharmacovigilance ne semble se dessiner ; les biosimilaires du RTX étant récents sur le marché, il est primordial de continuer à suivre leur profil de sécurité et de tolérance.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Fiche info - MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65348481>
2. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 20 déc 2012;120(26):5111-7.
3. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
4. Toosi R, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Alaeen H, Shaghghi M, et al. Efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with pemphigus vulgaris: a prospective observational study. *J Dermatol Treat*. 28 mai 2019;1-8.
5. Yoo DH, Suh C-H, Shim SC, Jeka S, Cons-Molina FF, Hrycaj P, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. mars 2017;76(3):566-70.
6. Park W, Božić-Majstorović L, Milakovic D, Berrocal Kasay A, El-Khoury EC, Irazoque-Palazuelos F, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *mAbs*. sept 2018;10(6):934-43.
7. Smolen JS, Cohen SB, Tony H-P, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. sept 2017;76(9):1598-602.
8. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, Munhoz E, Echeveste MA, Giri P, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol*. août 2017;4(8):e350-61.
9. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446557/>
10. Bae S-C, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. avr 2019;57(4):188-96.
11. Stas P, Lasters I. [Immunogenicity of therapeutic antibodies]. *Med Sci MS*. déc 2009;25(12):1070-7.

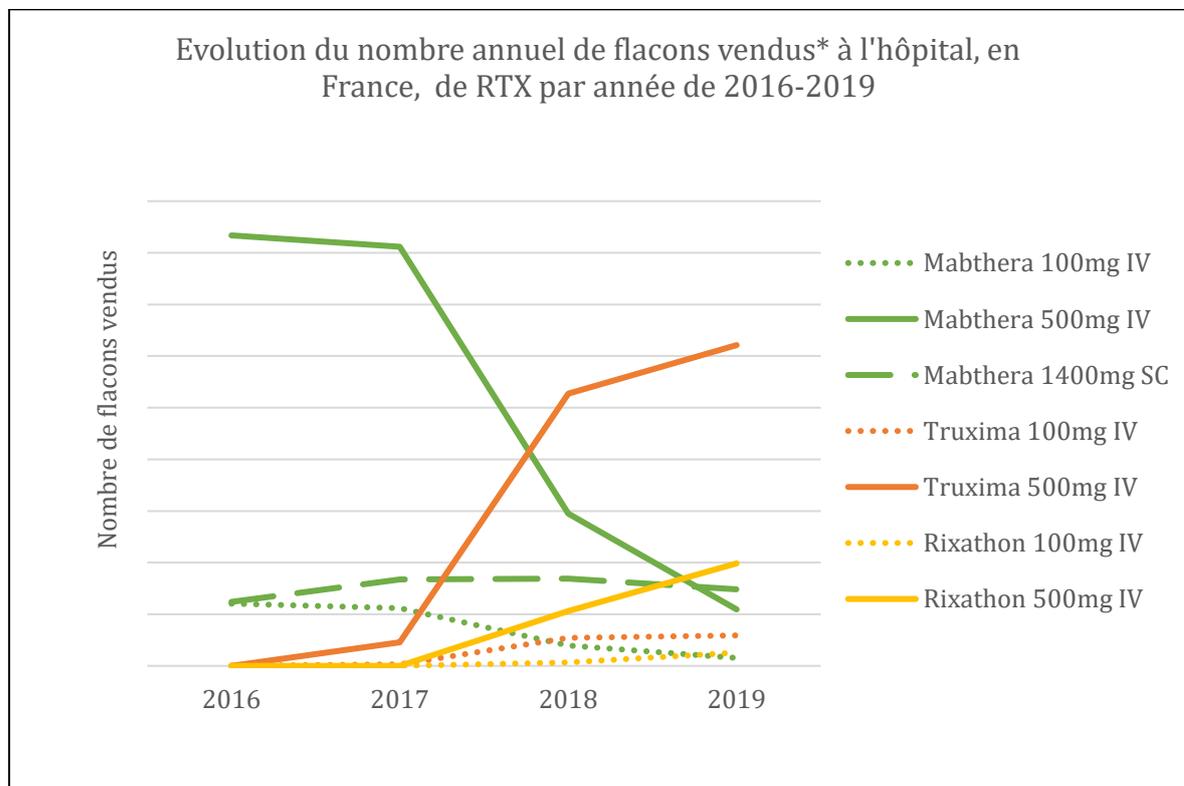
12. Anonymous. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins>
13. Strand V, Gonçalves J, Hickling TP, Jones HE, Marshall L, Isaacs JD. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* févr 2020;34(1):27-37.
14. Bejan-Angoulvant T, Alexandre J. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):1114-20.
15. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy - PubMed [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586928/>
16. Coombs R, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In *Clinical Aspect of Immunology*,. Clin Asp Immunol 3rd Ed. 1975;(Oxford, U.K.: Blackwell Scientific Publications):575-96.
17. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* sept 2001;56(9):813-24.
18. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juill 2018;142(1):159-170.e2.
19. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: Rituximab [Jan. 2017] [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/prise--en-charge-pratique-des-patients-sous-rituximab>
20. Un scandale qui a renforcé la pharmacovigilance. *Le Monde.fr* [Internet]. 9 avr 2010 [cité 27 févr 2021]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance\\_1331285\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance_1331285_3244.html)
21. Commissioner O of the. Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 27 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/kefauver-harris-amendments-revolutionized-drug-development>
22. Michael. La pharmacovigilance dans le monde [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
23. Décret n°84-402 du 24 mai 1984 PORTANT APPLICATION DE L'ART. L605 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE ET RELATIF A LA PHARMACOVIGILANCE - Légifrance [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://circulaires.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000882402/>

24. Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-278 mars 13, 1995.
25. Le scandale du Mediator en 20 dates clés [Internet]. France Culture. 2019 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/droit-justice/le-scandale-du-mediator-en-20-dates-cles>
26. Procès du Mediator - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Proces-du-Mediator-Communiqué>
27. ANSM. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [Internet]. Disponible sur: [file:///C:/Users/Marion/AppData/Local/Temp/BPPV-fevrier\\_2018-2.pdf](file:///C:/Users/Marion/AppData/Local/Temp/BPPV-fevrier_2018-2.pdf)
28. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activités/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/\(offset\)/1#paragraph\\_90169](https://www.anism.sante.fr/Activités/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)/1#paragraph_90169)
29. Glossaire - CRPV [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/glossaire#base-nationale-de-pharmacovigilance>
30. Welcome to MedDRA | MedDRA [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/>
31. boss. Hypersensibilité médicamenteuse : allergique ou non allergique ? [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2018 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/hypersensibilite-medicamenteuse-allergique-non-allergique/>
32. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl*. 26 févr 1977;1(8009):466-9.
33. Fiche info - TRUXIMA 100 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64237955#>
34. Fiche info - RIXATHON 100 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64018979>
35. WHO | 3. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/)
36. La réforme du système du médicament, enfin (Rapport) [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-18.html>

37. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante-ANSM-est-creee-Point-d-information>
38. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article206>
39. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. juin 2004;24(6):743-9.
40. Bégaud B, ARME-Pharmacovigilance. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. Bordeaux, France: ARME-Pharmacovigilance Editions; 1998. 239 p.
41. DGOS. Expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article/experimentation-pour-l-incitation-a-la-prescription-hospitaliere-de-medicaments>
42. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations](https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations)

## 7 ANNEXES

### ANNEXE 1 : GRAPHIQUE SUR L'EVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE FLACONS DE RITUXIMAB VENDUS SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION, EN FRANCE, PAR ANNEE DE 2016 A 2019



\*Données confidentielles - représentation de la tendance du nombre de flacons vendus

**ANNEXE 2 : DETAILS PAR BIOSIMILAIRE DES  
CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS – PERIODE 2017 A  
2020**

<b>2017-2020</b>	<b>Truxima®</b>		<b>Rixathon®</b>	
<b>Sexe, n (%)</b>				
Femme	36	(57,1)	14	(70)
Homme	27	(42,9)	6	(30)
<b>Totaux</b>	<b>63</b>	<b>(100)</b>	<b>20</b>	<b>(100)</b>
<b>Age, (année)</b>				
Moyenne	53,2		62,6	
<b>ATCD/FDR, n (%)</b>				
Terrain allergique	6	(9,5)	4	(20)
Réaction précédente au RTX	11	(17,5)	4	(20)
<b>Indication, n (%)</b>				
Oncologie	35	(55,6)	16	(80)
Non-oncologie	28	(44,4)	4	(20)
<i>Non renseignée</i>	0	0	0	(0)

**ANNEXE 3 : DETAILS PAR BIOSIMILAIRE DES CARACTERISTIQUES  
DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE – PERIODE 2017 A 2020**

<b>2017-2020</b>	<b>Truxima®</b>		<b>Rixathon®</b>	
<b>Réaction, n (%)</b>				
Immédiate	43	(68,3)	9	(45)
Retardée	20	(31,7)	11	(55)
Délai inconnu	0	(0)	0	(0)
Suite aux 2 premières injections	45	(71,4)	14	(70)
Switch	12	(19)	2	(10)
<b>Totaux</b>	<b>63</b>	<b>(100)</b>	<b>20</b>	<b>(100)</b>
<b>Seul médicament suspect, n (%)</b>	40	(63,5)	12	(60)
<b>Décès totaux, n (%)</b>	3	(4,8)	0	(0)
Suite à une réaction immédiate	2	(3,2)	0	(0)
Suite à une réaction retardée	1	(1,6)	0	(0)

## SERMENT DE GALIEN

« Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements. »



**GUILLERMIN Marion**

**Etude des cas graves d'hypersensibilité au Mabthera® et à ses biosimilaires Truxima® et Rixathon® : approche descriptive des notifications spontanées de la Base Nationale de Pharmacovigilance**

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 72 p.

**RESUME**

**Introduction :** A la fin du brevet commercial du Mabthera® (rituximab) en 2013, des biosimilaires ont été développés. Le Truxima® (2017) et le Rixathon® (2018) sont arrivés sur le marché français. Les études demandées pour les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires décrivaient un profil de sécurité similaire au princeps, le Mabthera®. Cependant un cluster de 8 cas d'effets indésirables liés à la perfusion des biosimilaires, dont 2 mortels a attiré l'attention. L'objectif principal de l'étude est de décrire et comparer les cas graves d'hypersensibilité au Mabthera® *versus* ses biosimilaires Truxima® et Rixathon.

**Méthode :** Etude sur base de données à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance. Recueil des cas notifiés d'hypersensibilité au rituximab du 01 janvier 1998 au 31 août 2020. Lecture des fiches denses et recueil de données permettant la comparaison et l'analyse des profils des cas. La requête a rapporté 721 cas dont 24 décès. L'étude a porté sur 716 cas dont 23 décès (3,2%). Trois périodes ont été établies selon les données de vente du RTX afin de les comparer ; de 1998 à 2011, de 2012 à 2016 et de 2017 à 2020. De 2017 à 2020, les biosimilaires sont aussi commercialisés.

**Résultats :** Les populations entre les 3 périodes sont similaires quant à leur moyenne d'âge, leur terrain atopique et leurs antécédents de réactions allergiques au RTX. De 1998 à 2011, 198 cas d'hypersensibilité ont été rapportés, dont 126 (63,6%) décrivent des réactions immédiates. De 2012 à 2016, 282 (39,4%) cas d'hypersensibilité ont été notifiés dont 165 (58,5%) réactions immédiates. De 2017 à 2020, 236 (33,0%) cas d'hypersensibilité ont été notifiés dont 134 (56,8%) réactions immédiates. La sévérité des réactions immédiates selon les périodes semble différente, la période de 1998 à 2011 rapporte 31% de réactions « sévères » (grade III et IV) alors que la période de 2012 à 2016 rapporte 24% de réactions sévères et la période de 2017 à 2020 indique 18% de réactions « sévères ». De 1998 à 2011, 7 décès (3,5%) ont été déclarés. De 2012 à 2016, 8 décès (2,8%) ont été notifiés. De 2017 à 2020, 8 décès (3,4%) sont survenus dont 4 décès sous Mabthera® et 3 décès sous biosimilaires (et 1 décès sans distinction de médicament).

**Conclusion :** Durant les 3 périodes, les populations des cas d'hypersensibilité au RTX semblent identiques. Les réactions d'hypersensibilité sont majoritairement immédiates, survenant principalement au cours des 2 premières injections de RTX. Le nombre de décès est également identique selon les périodes (3%). Durant la période de 2017 à 2020, plus de 10% de données manquantes quant à la distinction entre le biosimilaire et le princeps. Certes aucun signal de pharmacovigilance ne semble se dessiner, mais leur récente mise sur le marché impose une surveillance permanente afin de garantir leur profil de sécurité et leur tolérance.

**MOTS CLES :** Pharmacovigilance – Rituximab – Biosimilaire – Hypersensibilité

**JURY**

Président : VARIN Rémi, PU-PH (CHU Rouen)  
Membres : MASSY Nathalie, PH (CHU Rouen)  
CHENAILLER Catherine, PH (CHU Rouen)  
LIABEUF Sophie, PU-PH (CHU Amiens)

**DATE DE SOUTENANCE :** 21 avril 2021