



**HAL**  
open science

Comparaison du rituximab de référence  
(MABTHERA®) avec un de ses biosimilaires  
(TRUXIMA®) chez les patients atteints de sclérose en  
plaques

Thomas Perez

► To cite this version:

Thomas Perez. Comparaison du rituximab de référence (MABTHERA®) avec un de ses biosimilaires (TRUXIMA®) chez les patients atteints de sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02937461

HAL Id: dumas-02937461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02937461>

Submitted on 14 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 4 Septembre 2020

Par Mr PEREZ Thomas  
Né le 19 Décembre 1991 à Marseille

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988,  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**COMPARAISON DU RITUXIMAB DE REFERENCE  
(MABTHERA<sup>®</sup>) AVEC UN DE SES BIOSIMILAIRES  
(TRUXIMA<sup>®</sup>) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE  
SCLEROSE EN PLAQUES**

----oOo----

**THESE ARTICLE**

**JURY**

Président : M. le Professeur Stéphane HONORE  
Membres : Mme le Docteur Marjorie ROUDOT (Directrice)  
Mme le Docteur Audrey RICO  
Mme le Docteur Nicole FRANÇOIS  
Mme le Docteur Hélène PEYRIERE  
M. le Docteur Frédéric MANS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

|   |  |
|---|--|
| <i>Doyen :</i>                            | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  |
| <i>Vice-Doyens :</i>                      | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT  |
| <i>Chargés de Mission :</i>               | Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE,<br>Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI  |
| <i>Conseiller du Doyen :</i>              | M. Patrice VANELLE   |
| <i>Doyens honoraires :</i>                | M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE  |
| <i>Professeurs émérites :</i>             | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M.<br>Henri PORTUGAL   |
| <i>Professeurs honoraires :</i>           | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND,<br>M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT,<br>M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND,<br>Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM,<br>M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI,<br>M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Florence GAUREL  |
| <i>Chef de Cabinet :</i>                  | Mme Aurélie BELENGUER  |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i>      | Mme Nathalie BESNARD   |

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angelique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Philippe CHARPIOT  
M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

### **MICROBIOLOGIE**

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou  
Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

### **A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## **DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

### **PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

|   |   |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE                         | Mme Anne FAVEL<br>Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT  |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION                            | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille<br>DESGROUAS           |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC<br>M. Pierre REBOUILLON  |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE  | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE                                  |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE<br>HYDROLOGIE                           | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE                         | M. Riad ELIAS<br>Mme Valérie MAHIOU-LEDDER<br>Mme Sok Siya BUN<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN                                 |

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

|  |                            |
|--|----------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION   | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES  | M. Cyril PUJOL             |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE  | M. Marc LAMBERT            |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET<br>ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET<br>COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET<br>GESTION PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA        |

## A.H.U.

|  |                   |
|--|-------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |
|--|-------------------|

## ATER

|                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE    | M. Charles DESMACHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS       |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER  
M. Stéphane HONORE

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE  
Mme Ahlem BOUHLEL

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET  
Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI  
Mme Raphaëlle FANCIULLINO  
Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD  
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU  
Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Joel VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

**M. le Pr Stéphane HONORE**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour votre écoute, vos conseils et nos échanges tout au long de mon internat. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

**Mme le Dr Marjorie ROUDOT**

Pour m'avoir fait confiance et m'avoir laissé mener ce travail de sa conception jusqu'à son terme. Merci d'avoir encadré ce travail et d'en avoir accepté la direction. Je suis très honoré d'avoir pu travailler avec toi.

**Mme le Dr Audrey RICO**

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée qui m'ont permis d'aller au bout de cet article et de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect. Sincères remerciements.

**Mme le Dr Nicole FRANÇOIS**

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assurée de l'honneur que vous me faites. Pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant mon passage au sein du service de stérilisation. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**Mme le Dr Hélène PEYRIERE**

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour l'attention que vous avez portée à ce travail.

**M. le Dr Frédéric MANS**

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Pour m'avoir accueilli dans votre pharmacie durant la première partie de mes études et au-delà. Vous avez guidé mes premiers pas en pharmacie. Merci pour tout le savoir et l'expérience professionnelle que vous m'avez transmis pendant toutes ces années. Votre estime et votre confiance me touchent. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

*À ma famille et à mes proches, cette thèse vous est dédiée.*

# Table des matières

---

|   |    |
|---|----|
| 1 Introduction .....  | 13 |
| 2 Contexte du travail .....   | 15 |
| 2.1 La sclérose en plaques .....  | 15 |
| 2.1.1 Définition de la sclérose en plaques .....  | 15 |
| 2.1.2 Prévalence mondiale .....   | 15 |
| 2.1.3 Mortalité .....   | 16 |
| 2.1.4 Les formes de sclérose en plaques .....   | 16 |
| 2.1.4.1 La poussée et le syndrome cliniquement isolé .....  | 16 |
| 2.1.4.2 La progression .....  | 16 |
| 2.1.4.3 Les modes d'évolution de la sclérose en plaques .....                                     | 17 |
| 2.1.5 Les différents traitements .....  | 17 |
| 2.1.5.1 Le traitement des poussées .....  | 17 |
| 2.1.5.2 Les traitements de fond de la sclérose en plaques .....                                   | 18 |
| 2.1.5.2.1 Traitements de 1 <sup>ère</sup> intention dans les SEP-RR .....                         | 18 |
| 2.1.5.2.2 Traitements de 2 <sup>ème</sup> intention dans les SEP-RR .....                         | 18 |
| 2.1.5.2.3 Prise en charge des formes progressives .....   | 19 |
| 2.1.5.2.4 Place du rituximab .....  | 20 |
| 2.2 Les médicaments biosimilaires .....   | 22 |
| 2.2.1 Généralités sur les médicaments biosimilaires .....   | 22 |
| 2.2.2 Exigences réglementaires européennes de l'accès au marché .....                             | 23 |
| 2.2.2.1 Aspect qualitatif .....   | 24 |
| 2.2.2.2 Les études précliniques .....   | 24 |
| 2.2.2.3 L'évaluation clinique .....   | 24 |
| 2.2.2.4 Cas de l'extrapolation .....  | 25 |
| 3 Travaux personnels .....  | 26 |
| 3.1 Patients et méthodes .....  | 26 |
| 3.1.1 Population étudiée .....  | 26 |
| 3.1.2 Numération lymphocytaire .....  | 27 |
| 3.1.3 Résultats cliniques .....   | 28 |
| 3.1.4 Activité IRM .....  | 28 |
| 3.1.5 Analyses Statistiques .....   | 29 |
| 3.2 Résultats .....   | 29 |
| 3.2.1 Caractéristiques de la population .....   | 29 |
| 3.2.2 Comparaison de l'efficacité entre le MabThera <sup>®</sup> et le Truxima <sup>®</sup> ..... | 30 |
| 3.2.2.1 Numération lymphocytaire .....  | 30 |
| 3.2.2.2 Résultats cliniques .....   | 31 |
| 3.2.2.3 Activité IRM .....  | 33 |
| 3.2.3 Comparaison de la sécurité entre le MabThera <sup>®</sup> et le Truxima <sup>®</sup> .....  | 34 |
| 3.3 Article .....   | 36 |
| 4 Discussion .....  | 55 |
| 5 Conclusion et perspectives .....  | 57 |
| 6 Bibliographie .....   | 59 |

## Table des illustrations

---

### **FIGURES :**

Figure 1 : Patients inclus dans l'étude.

Figure 2 : Nombre de lymphocytes CD19+ (éléments/ $\mu$ L) après administration du rituximab.

Figure 3 : Évolution du taux de rechute annuelle avant et un an après l'introduction du rituximab, chez les patients atteints de SEP-RR (72 avec MabThera<sup>®</sup> et 22 avec Truxima<sup>®</sup>).

Figure 4 : Evolution du score EDSS avant et après l'introduction du rituximab.

Figure 5 : Evolution de l'activité IRM avant et après l'introduction du rituximab.

### **TABLEAUX :**

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant la 1<sup>ère</sup> perfusion.

Tableau 2 : Réactions à la perfusion.

Tableau 3 : Principaux effets secondaires.

## Liste des abréviations

---

AE = Adverse Event

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

DMT = Disease Modulating Therapies

EDSS = Expanded Disability Status Scale

EMA = European Medicines Agency

JC = John Cunningham

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

LLC = Leucémie Lymphoïde Chronique

MRI = Magnetic Resonance Imaging

MS = Multiple Sclerosis

NS = Not Significant

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

RTX = Rituximab

SCI = Syndrome Cliniquement Isolé

SD = Standard Deviation

SEP = Sclérose en Plaques

SEP-PP = Sclérose en Plaques Progressive Primaire

SEP-RR = Sclérose en Plaques Récurrente Rémittente

SEP-SP = Sclérose en Plaques Secondairement Progressive

SNC = Système Nerveux Central

PPMS = Primary Progressive Multiple Sclerosis

RRMS = Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

SPMS = Secondary Progressive Multiple Sclerosis

# 1 Introduction

---

Au cours de la dernière décennie, les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont apparus comme un traitement efficace contre la sclérose en plaques rémittente récurrente (SEP-RR).

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule humaine CD20. Il a d'abord démontré une efficacité élevée dans la SEP-RR (1–3). Dans cette indication, le rituximab est utilisé hors-autorisation de mise sur le marché (AMM).

Plus récemment, l'ocrelizumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant ce même récepteur, a fourni des preuves définitives de la grande efficacité des thérapies anti-CD20 dans la SEP-RR (4,5).

Le rituximab est approuvé comme MabThera<sup>®</sup> (*Roche, Welwyn Garden City, Royaume-Uni*) en Europe et comme Rituxan<sup>®</sup> (*Biogen, Cambridge, MA, USA / Genentech, South San Francisco, CA, USA*) aux États-Unis depuis la fin des années 90 dans des indications comme les lymphomes non-hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde ou encore pour certains types de granulomatoses.

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont des médicaments biologiques encore appelés biothérapies.

Ces médicaments sont beaucoup plus complexes que les médicaments chimiques car leur structure est plus compliquée (6–8). Chaque fabricant utilise une lignée cellulaire unique et un processus exclusif pour produire un agent biologique particulier, il est donc impossible de produire des biosimilaires identiques au médicament de référence (6,8,9). Une différence, même mineure, dans le processus de fabrication peut entraîner un produit final différent (8–10). Pour être approuvé, un biosimilaire doit montrer sa similitude avec le produit de référence. Les biosimilaires nécessitent en plus des études de bioéquivalence comme pour les médicaments génériques classiques, des études analytiques sur des animaux (y compris une évaluation de la toxicité). Ils nécessitent également des études cliniques suffisantes pour démontrer la tolérance, la pureté et l'efficacité du produit biosimilaire proposé dans une ou plusieurs des indications pour lesquelles le médicament de référence est autorisé.

En raison de l'expiration des brevets, des biosimilaires du rituximab sont apparus. À notre connaissance, aucune étude n'a comparé aucun des biosimilaires au rituximab de référence chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Nous comparons ici l'efficacité et l'innocuité d'un biosimilaire du rituximab (Truxima<sup>®</sup> ; *Celltrion, Incheon, République de Corée*) avec le rituximab de référence, MabThera<sup>®</sup>, chez des patients atteints de SEP.

## 2 Contexte du travail

---

### 2.1 La sclérose en plaques

#### 2.1.1 Définition de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est la plus fréquente des maladies inflammatoires chroniques et évolutive du système nerveux central (SNC), touchant plus de 2 millions de personnes dans le monde (11,12). La SEP est une maladie démyélinisante et auto-immune du SNC causé par des cellules T et B auto-réactives qui vont entraîner une réaction immunitaire inappropriée (13–15). Cette inflammation va jouer un rôle majeur dans la survenue des poussées et dans la progression de l'atteinte du système nerveux central, conduisant à la destruction de la myéline à différents endroits du cerveau et de la moelle épinière. La SEP est une maladie qui se manifeste de manière très diverse selon les patients. Le plus souvent, les symptômes apparaissent au cours de périodes de durée limitée, appelées « poussées ». Des troubles musculaires et sensitifs sont fréquents, le plus souvent au niveau d'un même membre.

Pour affirmer le diagnostic de SEP, les lésions doivent répondre aux critères de dissémination spatio-temporelle à savoir une atteinte de plusieurs zones du SNC associée à une succession d'épisodes neurologiques au cours du temps.

#### 2.1.2 Prévalence mondiale

La prévalence de la SEP selon les régions du monde est hétérogène. C'est une maladie fréquente des pays industrialisés. La répartition de la prévalence mondiale se fait selon un gradient Nord-Sud appelé le « gradient de latitude » (16). Les zones de forte prévalence (>80 pour 100 000) incluent le nord de l'Europe, le nord des États-Unis d'Amérique, le sud de l'Australie. Les zones de faible prévalence (<30 pour 100 000) comprennent l'Asie et l'Amérique du sud. On note également un gradient de latitude au sein même d'un pays (17). Un gradient de prévalence Nord-Sud de la SEP a été mis en évidence en Europe (120 pour 100 000 habitants en Norvège contre 35 à 90 pour 100 000 en Italie). En 2017, il y avait environ 2,3 millions de personnes atteintes de SEP dans le monde et 400 000 en Europe (18).



### **2.1.3 Mortalité**

Les études démontrent un excès de mortalité chez les patients atteints de SEP par rapport à la population générale. 70 à 88 % des patients vivent au-delà de 25 ans après le diagnostic de SEP. Le temps médian entre les premières manifestations neurologiques et le décès varie de 24 à plus de 45 ans (19).

### **2.1.4 Les formes de sclérose en plaques**

#### **2.1.4.1 La poussée et le syndrome cliniquement isolé**

Une poussée est définie par l'apparition de nouveaux symptômes évoquant une sclérose en plaques ou l'aggravation de symptômes déjà existants, pendant plus de 24 heures et en dehors d'une période de fièvre. Elle se développe en quelques jours et reste stable durant environ deux à six semaines. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées d'au moins un mois. La rémission est définie comme la régression ou l'amélioration des symptômes mais des séquelles peuvent persister.

Dans 90% des cas, les symptômes de la SEP se manifestent pour la première fois entre 20 et 40 ans. Le premier symptôme généralement retrouvé est un trouble de la vision ou un engourdissement d'un membre, durant plusieurs semaines. C'est un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux. On l'appelle le syndrome cliniquement isolé (SCI). Après un SCI, le rétablissement est généralement rapide et peu de séquelles persistent. Une deuxième poussée peut survenir et signe l'entrée dans la maladie. Le temps entre ces deux événements est variable : quelques semaines à plusieurs années (20).

#### **2.1.4.2 La progression**

La progression est définie par l'aggravation des signes cliniques durant 6 mois et plus (20).

### **2.1.4.3 Les modes d'évolution de la sclérose en plaques**

Selon l'évolution de la maladie, on définit trois formes de SEP (classification de 1996 de *Lublin et Reingold*) (21) :

- Une forme dite « récurrente-rémittente » (SEP-RR), la maladie évolue par poussées successives entre lesquelles la maladie ne progresse pas (période de rémission) ; ces formes représentent environ 85 % des cas.
- Une forme dite « secondairement progressive » (SEP-SP) apparaît après une forme rémittente initiale. La maladie progresse alors de façon plus ou moins rapide entre les poussées. Les rémissions sont minimales et les séquelles sont souvent irréversibles.
- La forme dite « progressive primaire » (SEP-PP) : la maladie évolue d'emblée de façon lente et progressive, avec ou sans poussée surajoutée. La progression du handicap est permanente et le déclin neurologique est régulier. Ces formes représentent environ 15 % des cas (22,23).

La classification de *Lublin and Reingold* évolue en 2013 introduisant les concepts de maladie active et progressive.

La maladie se dit active d'un point de vue clinique et/ou radiologique. Cliniquement, elle se traduit par des poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant. La récupération par la suite pourra être complète ou partielle. Radiologiquement, on observe la survenue de lésions ou l'augmentation des lésions préexistantes à l'IRM.

La maladie progressive se caractérise uniquement par la clinique. C'est une aggravation clinique continue documentée par des troubles neurologiques sans récupération (24).

### **2.1.5 Les différents traitements**

#### **2.1.5.1 Le traitement des poussées**

Le traitement des poussées vise à atténuer l'inflammation du système nerveux central. Il repose essentiellement sur des perfusions intraveineuses de corticoïdes sur une courte période. La méthylprednisolone, est prescrite à 1 gramme par jour pendant au moins 3 à 5 jours. Cela permet de réduire l'intensité et la durée de la poussée (25).

### **2.1.5.2 Les traitements de fond de la sclérose en plaques**

Le traitement de fond quant à lui a pour but de réduire les rechutes et ralentir la progression de la maladie. Il comprend différentes classes thérapeutiques tels que les traitements immunomodulateurs (acétate de glatiramère, interférons), les médicaments immunosuppresseurs (fingolimod, mitoxantrone, natalizumab) ou encore le diméthyl fumarate, le tériflunomide, ou les anticorps monoclonaux anti-CD20.

#### **2.1.5.2.1 Traitements de 1<sup>ère</sup> intention dans les SEP-RR**

Les traitements de 1<sup>ère</sup> intention de la SEP-RR sont les immunomodulateurs par voie injectable : les interférons et l'acétate de glatiramère.

L'action immuno-modulatrice de l'interféron bêta-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines.

L'acétate de glatiramère est également utilisé en première intention dans la SEP-RR. Il est souvent utilisé par voie sous-cutanée, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux interférons.

Il existe une alternative aux interférons administrés par voie sous-cutanée : le teriflunomide.

Ce dernier, administré par voie orale, réduirait le nombre de lymphocytes activés.

Pour les patients déjà sous traitement de première intention et souffrant de formes graves cliniques, radiologiques ou en cas d'évolution de leur pathologie (poussées, apparition de nouvelles lésions à l'IRM), d'autres traitements peuvent être envisagés.

#### **2.1.5.2.2 Traitements de 2<sup>ème</sup> intention dans les SEP-RR**

Le diméthyl fumarate peut être utilisé en seconde intention par voie orale en cas de SEP-RR. Il possède une activité anti-inflammatoire et neuroprotectrice par l'activation de la voie Nuclear factor E2-Related Factor-2 (Nrf2) qui permet aux cellules de l'organisme de se défendre contre l'inflammation et le stress oxydatif associés à la SEP.

Le fingolimod est lui aussi indiqué dans la SEP-RR active. Il peut être prescrit en deuxième intention après échec d'un traitement bien conduit par interférons, acétate de glatiramère ou directement en première intention lors d'une SEP-RR sévère d'évolution rapide. Le fingolimod agit comme agoniste du récepteur S1P1 (Sphingosine-1-Phosphate -1) présent sur les lymphocytes, maintenant les lymphocytes dans les tissus lymphoïdes secondaires et empêchant ainsi leur migration dans le SNC.

Le natalizumab en se fixant à la sous-unité alpha 4 des protéines transmembranaires à la surface des lymphocytes, inhibe la migration des Lymphocytes T à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et entraîne une diminution de l'inflammation et des lésions.

L'alemtuzumab est un anticorps humanisé dirigé contre les récepteurs CD52 exprimés à la surface des lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes et macrophages. La liaison avec sa cible provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire du complément. Déjà utilisé dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), cette déplétion lymphocytaire est bénéfique dans le SEP.

Le mitoxantrone est un agent cytotoxique et immunosuppresseur. Il a l'AMM dans les formes agressives en deuxième intention. Avant son introduction, il est nécessaire de faire une évaluation du rapport bénéfice/risque compte tenu de sa toxicité cardiaque et hématologique.

Enfin, l'ocrelizumab est le nouvel anticorps monoclonal humanisé commercialisé fin 2017. Il cible le CD20 exprimé par les lymphocytes B entraînant la destruction de ces lymphocytes.

L'étude de phase III OPERA (I et II) versus interférons, montre une supériorité de l'ocrelizumab sur les critères cliniques et IRM dans la SEP-RR active, avec une réduction du risque de progression du handicap de 40% (5).

#### **2.1.5.2.3 Prise en charge des formes progressives**

Les formes progressives de SEP correspondent à une expression moins inflammatoire de la maladie. Les traitements utilisés contre l'inflammation ne sont donc pas efficaces.

Dans certains cas, ces formes progressives peuvent être accompagnées de poussées surajoutées (la maladie est encore active). Dans ce cas-là les interférons beta seront efficaces.

Le cyclophosphamide est un agent alkylant utilisé habituellement en cancérologie. Il est utilisé hors-AMM pour les SEP progressives.

Le mycophénolate mofétil, est également utilisé hors-AMM dans les formes progressives ainsi que le mitoxantrone.

L'ocrelizumab, nouvellement utilisé dans la SEP-RR, a démontré aussi son efficacité dans les formes progressives et dispose maintenant d'une AMM pour cette indication.

#### **2.1.5.2.4 Place du rituximab**

En raison des effets secondaires et de l'efficacité limitée à long terme, les traitements évoqués précédemment ne conviennent pas à tous les patients (26).

En réduisant le taux de rechute et en stabilisant la maladie chez les patients atteints de SEP- RR et évolutive (27), l'utilisation hors-AMM du rituximab représente une thérapie supplémentaire pour les patients atteints de SEP qui ne répondent pas aux thérapies de première intention (28). Cet anticorps chimérique est un anti-CD20 (29) capable de détruire les cellules B, via la cytotoxicité cellulaire dépendante du complément et des anticorps (15,30,31).

L'utilisation hors-AMM du rituximab dans la sclérose en plaques a augmenté avec les résultats de plusieurs études prospectives et rétrospectives publiées au cours de la dernière décennie ; cependant, l'absence d'un essai de phase III en double aveugle empêche son approbation réglementaire.

Un essai de phase II en double aveugle de patients atteints de SEP-RR a démontré l'efficacité frappante du rituximab sur l'activité de la maladie mesurée par IRM. Ainsi, une seule cure de rituximab a réduit les lésions cérébrales inflammatoires et les rechutes cliniques pendant 48 semaines (1).

Une étude rétrospective a démontré que le rituximab semblait plus efficace que le fingolimod chez les patients nécessitant un arrêt du natalizumab dans le contexte d'une sérologie positive pour le virus John Cunningham (JC) (32). Le virus JC est l'agent pathogène principal pouvant causer une leucoencéphalopathie multifocale progressive dans des cas d'immunodépression sévère ou d'une déplétion en lymphocytes T CD4 causée par le natalizumab.

Une grande étude rétrospective a rapporté une efficacité et une innocuité potentiellement élevée du rituximab sur l'activité inflammatoire quel que soit le phénotype de SEP (33).

Une étude rétrospective a montré la supériorité du rituximab sur l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère dans la SEP-RR (34).

Une étude rétrospective à l'échelle nationale a révélé l'efficacité du rituximab chez les patients atteints d'une SEP-RR agressive montrant une activité inflammatoire malgré les traitements immunosuppresseurs de deuxième intention (35).

Une étude rétrospective multicentrique italo-suisse a confirmé la forte efficacité du rituximab dans la réduction de l'activité de la maladie (36).

Enfin, *Naegelin et al.* ont démontré que le rituximab peut réduire considérablement le risque de progression de l'invalidité chez les patients atteints de SEP progressive secondaire (37).

Bien que le coût annuel du traitement par rituximab soit inférieur à celui de la plupart des médicaments contre la SEP, son accès n'est pas universel car son coût reste élevé pour certains patients et services de santé (38).

En raison de l'expiration de son brevet, des biosimilaires du rituximab ont été commercialisés pour les mêmes indications autorisées pour le rituximab de référence. Avec un prix variant de 15% à 30% de moins que le médicament de référence (39), le développement de biosimilaires pourrait permettre de réaliser des économies

significatives pour les systèmes de santé et améliorer l'accès des patients à ces traitements.

Pour être approuvé, un biosimilaire doit montrer sa similarité avec le produit de référence.

## **2.2 Les médicaments biosimilaires**

### **2.2.1 Généralités sur les médicaments biosimilaires**

Pour l'agence européenne du médicament (EMA), un biosimilaire est « *Un médicament biologique qui contient le même principe actif que le médicament de référence. Il doit démontrer une similarité en termes de qualité, d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité* » (40). Un médicament biologique, ou biomédicament, est défini par la directive 2001/83 dans son annexe 1, partie I : « *Le médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est produite à partir d'une source biologique ou qui en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité [profil qualité, y inclus les impuretés, les variants, les produits de dégradation, etc.] nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ». Le médicament biologique dépend donc en grande partie de son procédé de fabrication.

Les substances actives d'origine biologique diffèrent des substances actives d'origine chimique tant sur le plan structural que sur les procédés de fabrication. Ce sont pour la plupart des protéines de hauts poids moléculaires (anticorps, facteurs de croissance, hormones, ...) non synthétisables par la chimie conventionnelle mais par des systèmes d'expression biologique. Leur configuration en trois dimensions est essentielle à leur activité biologique.

En plus de la structure primaire, secondaire et tertiaire de ces substances, il faut prendre en compte toutes les modifications post-transcriptionnelles possibles telles que les phénomènes de glycosylation, sulfatation, sulfonation, qui complexifient encore la structure.

Ces modifications de structure lors du processus de biosynthèse vont conduire à une variabilité des molécules produites. Ainsi, on pourra retrouver dans un même lot, qui plus est dans des lots différents, une certaine hétérogénéité qualitative et quantitative en substance active.

L'efficacité sera dépendante, entre autres, du respect de la structure tridimensionnelle de la molécule et du respect de son profil de glycosylation. La sécurité, dépendra du respect du risque d'auto-immunisation. En effet, ces macromolécules sont des substances pouvant être immunogènes, et ce d'autant plus que la molécule exogène diffère des motifs « du soi » ce qui pourrait générer la synthèse d'anticorps neutralisants provoquant une perte d'activité ou des réactions d'hypersensibilité.

L'hétérogénéité du biomédicament est majorée par la multiplicité des fabricants. Chaque biosimilaire est issu d'un processus de fabrication qui est fabricant dépendant (système d'expression, milieux de culture, temps de contact, conditions d'extraction et de purification).

Enfin, il est difficile de caractériser tous les paramètres de qualité en routine, seule la maîtrise du procédé de fabrication permet de garantir que la variabilité inter et intra-lot n'excédera pas une certaine limite.

Comme expliqué précédemment, il ne peut y avoir de copie parfaite d'un biomédicament de référence lui-même soumis à une variabilité inter lots due à une complexité structurale et dépendant de système vivant pour sa synthèse (6,41).

La Commission Européenne et ses groupes d'experts ont proposé, avec le statut de « biosimilaire », le concept de comparabilité et donc une approche intermédiaire à celle du médicament générique pour les médicaments chimiques : *« lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis »*, c'est-à-dire, qu'en plus de fournir des preuves basées sur l'identité de la molécule et sur sa bioéquivalence il faudra prouver en plus l'efficacité et la sécurité de ces produits qui ne pourront être extrapolées.

Ainsi, cette définition de médicament biosimilaire permet de distinguer clairement les copies des médicaments chimiques et celles des médicaments biologiques et d'en tirer des conséquences en termes de traçabilité, d'information aux patients et prescripteurs ainsi que des pratiques de substitution ou d'interchangeabilité.

### **2.2.2 Exigences réglementaires européennes de l'accès au marché**



Le développement d'un médicament biosimilaire doit donc démontrer sa qualité pharmaceutique sur les plans de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité.

### **2.2.2.1 Aspect qualitatif**

Le procédé de fabrication d'un biosimilaire nécessite les mêmes standards que le médicament de référence et doit être optimisé afin de minimiser les différences avec son princeps.

Le fabricant du biosimilaire doit rassembler toutes les données accessibles concernant le princeps et son procédé de fabrication afin de déterminer l'impact potentiel de tout changement sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Généralement, le système d'expression est le même pour le biosimilaire et le médicament de référence afin de limiter d'importants changements sur la qualité de la substance active et d'éliminer l'introduction d'impuretés pouvant impacter l'immunogénicité et l'efficacité clinique.

Certaines caractéristiques devront être comparées au médicament de référence. Il s'agit :

- Des propriétés physico-chimiques (structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire et des propriétés physiques de la structure protéique),
- De l'activité biologique : c'est-à-dire de la capacité de la substance active à produire l'effet biologique recherché,
- De la recherche des impuretés : de nouvelles impuretés pourraient avoir des conséquences en termes d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité du produit.

Il sera aussi étudié les différentes voies de dégradation, la demi-vie, les modifications post-traductionnelles potentielles et les profils de stabilité (42).

### **2.2.2.2 Les études précliniques**

Elles analysent la relation concentration-activité/liaison du biosimilaire et du médicament de référence à leur cible pharmacologique et explorent les aspects pharmacologiques et toxicologiques de ces molécules (43).

### **2.2.2.3 L'évaluation clinique**

En plus des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques « traditionnelles » des études d'efficacité doivent être menées.

L'essai clinique d'un médicament biosimilaire requiert la même méthodologie et les mêmes exigences que pour tout médicament (double aveugle, modèle sensible et design de l'étude pertinent). L'objectif est de démontrer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité du biosimilaire par rapport au biomédicament de référence.

Au travers de ces études cliniques on pourra détecter, le cas échéant, les effets indésirables, leurs fréquences et gravité, des réponses immunitaires non prévisibles et graves ou diminuant l'efficacité du biomédicament (43).

### **2.2.2.4 Cas de l'extrapolation**

Un biomédicament comporte généralement plusieurs indications dans le cadre de l'AMM. En 2006, le parlement européen exigeait des essais cliniques pour toutes les indications revendiquées par le médicament biosimilaire. Actuellement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'EMA accordent l'extrapolation des indications de l'AMM du biomédicament aux biosimilaires après démonstration de la biosimilarité dans une indication et apport de preuves scientifiques suffisantes (44).

L'AMM d'un biosimilaire est donc délivrée sur la base d'études d'efficacité et pas seulement à partir d'études de bioéquivalence pharmacocinétique comme pour les génériques. Ces études d'efficacité sont conduites dans au moins une indication AMM du biomédicament de référence mais aucune étude n'est menée dans des indications hors-AMM.

Pourtant, certaines institutions utilisent un biosimilaire du rituximab dans un cadre hors-AMM. Par exemple dans le cadre de la SEP, aucune étude n'a démontré la sécurité et l'efficacité d'un biosimilaire du rituximab

L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'un biosimilaire du rituximab, le Truxima<sup>®</sup> avec le rituximab de référence dans la SEP.

## 3 Travaux personnels

---

### 3.1 Patients et méthodes

#### 3.1.1 Population étudiée

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective de patients atteints de SEP, recevant du rituximab hors-AMM (service de neurologie, CHU Timone, centre de ressources et de compétence SEP, Marseille, France). Nous avons inclus consécutivement tous les patients qui ont reçu la première perfusion de rituximab entre décembre 2015 et juin 2018 (Fig.1).

Les patients recevant cette première perfusion entre décembre 2015 et octobre 2017 ont reçu le MabThera<sup>®</sup> et ceux qui ont commencé le rituximab après octobre 2017 ont reçu le Truxima<sup>®</sup> (seul biosimilaire du MabThera<sup>®</sup> au marché de notre établissement et mise à disposition à partir de l'automne 2017 pour tous les nouveaux patients). Le traitement d'induction consistait en 1000 mg de rituximab, perfusés deux fois à 2 semaines d'intervalle. Le traitement d'entretien consistait en une perfusion de 1000 mg tous les 6 mois. Tous les patients ont reçu une prémédication intraveineuse pour d'éventuelles réactions à la perfusion, consistant en 100 mg de méthylprednisolone, 1 g de paracétamol et 5 mg de dexchlorphéniramine. Le rituximab a été administré pour tous dans les mêmes conditions de dilution et à débits progressifs (dans 500 mL de glucose 5%, une 1ère perfusion avec un débit initial de 50 mg/h puis augmentation progressive par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes avec un débit maximum de 400 mg/h, puis pour les perfusions suivantes un débit initial de 100 mg/h avec augmentation progressive des paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes maximum).

Tous les patients ont été suivis prospectivement pendant 1 an. Ils ont tous donné leur consentement libre et éclairé pour une utilisation anonyme des données cliniques et biologiques.

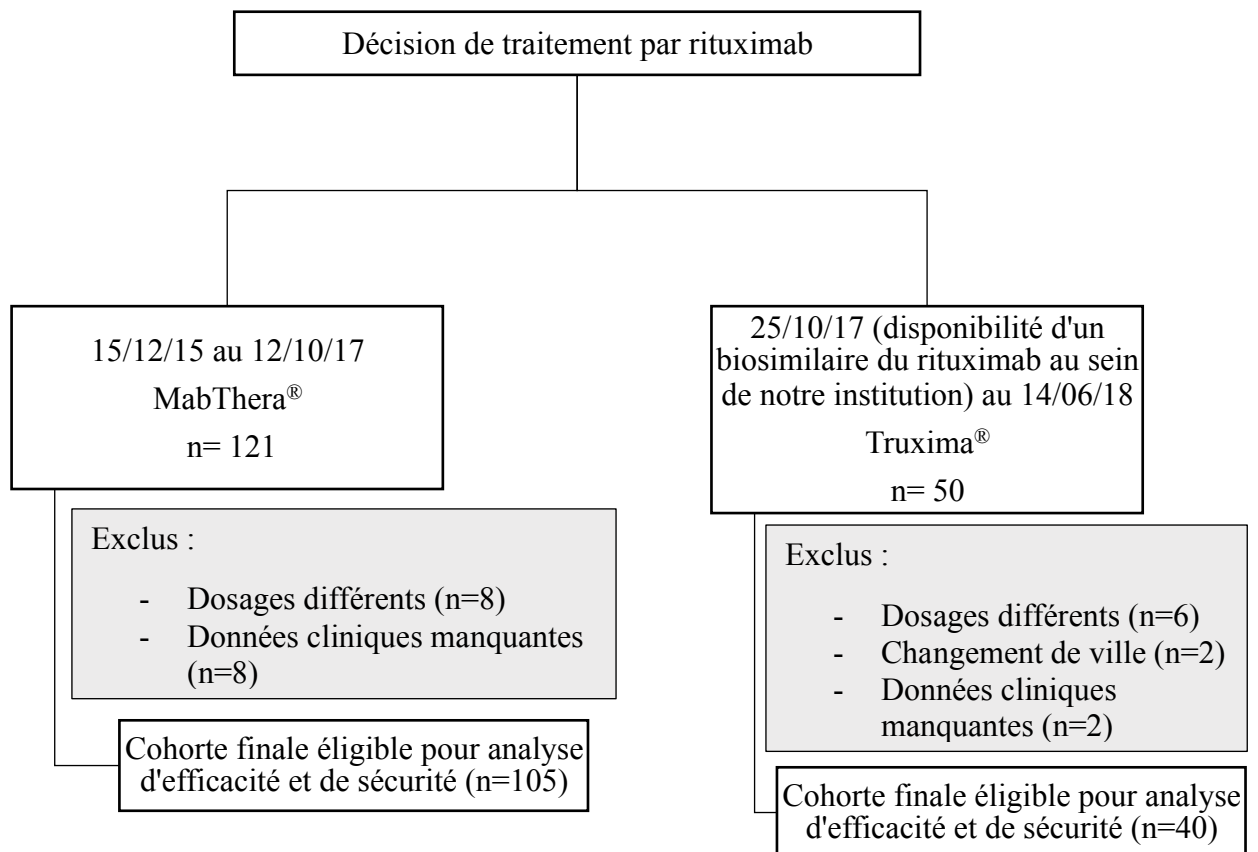


Figure 1 : Patients inclus dans l'étude.

### 3.1.2 Numération lymphocytaire

Le nombre de sous-population de lymphocytes (cellules CD19 +) a été évalué avant l'introduction du rituximab et avant les perfusions de 6 et 12 mois.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux a été utilisée pour caractériser les sous-ensembles lymphocytaires suivants : lymphocytes T CD3 +, lymphocytes T CD3 + CD4 + et CD3 + CD8 +, lymphocytes B CD19 + et lymphocytes CD3- / CD16 + 56 +. Des aliquotes de sang total (100 µl) ont été incubées pendant 10 minutes avec des combinaisons d'anticorps monoclonaux fluorescents titrés de manière optimale (*Beckman Coulter Immunotech, Marseille, France*) : CD3 (UCHT1-IgG1), CD4 (13B8-2-IgG1), CD8 (B9 –11-IgG1), CD19 (IOB4a-IgG1), CD16 + 56 + (3G8 / B159-IgG1), CD45 (ALB11-IgG1). Après incubation et traitement avec une méthode de sang total lysé en utilisant le kit *ImmunoPrep*, au moins 5000 lymphocytes ont été analysés par cytométrie en flux Navios (*Beckman Coulter, Miami, FL, USA*).

### **3.1.3 Résultats cliniques**

Les patients ont été examinés par l'un des neurologues de notre centre (AR, CB, AM, BA, JP) à chaque venue du patient pour sa perfusion de rituximab. Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) et les événements indésirables ont été collectés. Ces événements indésirables ont été classés selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) v4.0. Un protocole pré-spécifié avec des questions dirigées a été appliqué concernant les deux événements indésirables potentiels les plus fréquents associés au rituximab, à savoir les réactions à la perfusion et les infections. Pour les effets secondaires potentiels moins fréquents, des questions plus ouvertes ont été utilisées. La rechute était considérée comme la survenue de signes neurologiques persistant plus de 24 heures, en l'absence de fièvre, d'infections ou d'autres phénomènes intercurrents. En cas de rechute, le patient était admis à l'hôpital avec administration si nécessaire de corticostéroïdes.

### **3.1.4 Activité IRM**

L'activité IRM a été déterminée par l'existence de nouvelles lésions T2 ou de lésions rehaussées par le gadolinium. L'activité IRM a été déterminée sur la dernière IRM réalisée avant le début du rituximab, la première IRM réalisée après le début du rituximab et la deuxième IRM réalisée après le début du rituximab.

### 3.1.5 Analyses Statistiques

Une analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel *GraphPad Prism v6*.

Le test *t* de Student, le test de Fisher et l'ANOVA ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

Les données sont exprimées en nombre (%), moyenne (Standard Deviation SD) ou médiane (intervalle interquartile). Les données de numération lymphocytaire sont exprimées en moyenne (intervalle de confiance à 95%),  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

## 3.2 Résultats

### 3.2.1 Caractéristiques de la population (tableau 1)

Nous avons inclus 145 patients dans notre étude : 40 dans le groupe biosimilaire traité par le Truxima<sup>®</sup> et 105 dans le groupe du médicament de référence, le MabThera<sup>®</sup> (Fig.1). Les patients recevant le MabThera<sup>®</sup> et le Truxima<sup>®</sup> ne différaient pas en terme d'âge [SD] moyen (48,1 [12,4] vs 46,2 [11,2];  $p = 0,4$ ), de sexe (60% vs 50% femmes;  $p=0,64$ ), durée de la maladie avant mise sous rituximab (10,5 [6,2] vs 11,6 [7,5] ans;  $p=0,43$ ), score EDSS médian (intervalle interquartile) avant le rituximab (6 [3,5-6,5] vs 6 [3-6];  $p = 0,74$ ) et numération lymphocytaire médiane CD19 + avant l'introduction du rituximab (302,2 [240-364,3] vs 337,6 [219-456,2] éléments /  $\mu$ L;  $p=0,58$ ). Les groupes comportaient la même proportion de SEP-RR, de SEP-SP et SEP-PP (ANOVA,  $p=0,99$ ). La proportion des différentes thérapies utilisées avant le rituximab ne différait pas (ANOVA,  $p=0,96$ ). Plus de 60% de ces traitements étaient le fingolimod et le natalizumab dans les deux groupes (62,9% dans le groupe MabThera<sup>®</sup> et 67,5% dans le groupe Truxima<sup>®</sup>,  $p=0,88$ ). Les raisons qui ont justifié un passage au rituximab ne différaient pas entre les groupes non plus. Pour le switch du fingolimod au rituximab, la période de *wash out* était de 49 [SD = 35] jours sous MabThera<sup>®</sup> et 42 [SD = 29] sous Truxima<sup>®</sup> ( $p=0,5$ ). Pour le passage du natalizumab au rituximab, cette période était respectivement de 52 [SD = 41] jours et 44 [SD = 22] jours ( $p=0,4$ ).

L'IRM réalisée avant le début du rituximab était disponible pour tous les patients recevant le MabThera<sup>®</sup> ainsi que pour tous les patients recevant le Truxima<sup>®</sup>. L'activité d'IRM avant le début du rituximab était similaire entre les deux groupes (21% et 20% des patients présentant des lésions réhaussées au gadolinium avec le MabThera<sup>®</sup> et le

Truxima<sup>®</sup>,  $p=0,9$  ; 38% et 35% des patients présentant de nouvelles lésions T2, respectivement,  $p=0,7$ ).

|   | Mabthera <sup>®</sup> (n=105)   | Truxima <sup>®</sup> (n=40) | Total (n=145)       | $p^a$       |      |
|---|---|-----------------------------|---------------------|-------------|------|
| Age   | 48.1 (12.4)   | 46.2 (11.2)                 | 47.6 (12.1)         | 0.4         |      |
| Sexe (% femmes)   | 60  | 50                          | 57.2                | 0.64        |      |
| Délai entre le début de la maladie et l'introduction du RTX (année) | 10.5 (6.2)  | 11.6 (7.5)                  | 11.3 (7.2)          | 0.43        |      |
| EDSS avant initiation (IQR)   | 6 (3-6.5)   | 6 (3-6)                     | 6 (3-6.5)           | 0.74        |      |
| Phénotypes de SEP   | RR  | 74 (70.5%)                  | 22 (55%)            | 96 (66.2%)  | 0.99 |
|   | SP  | 24 (22.9%)                  | 17 (42.5%)          | 41 (28.3%)  |      |
|   | PP  | 7 (6.7%)                    | 1 (2.5%)            | 8 (5.5%)    |      |
| Traitements précédents  | Fingolimod  | 36 (34.3%)                  | 16 (40%)            | 52 (35.9%)  | 0.96 |
|   | Natalizumab   | 30 (28.6%)                  | 11 (27.5%)          | 41 (28.3%)  |      |
|   | Interférons   | 3 (3.8%)                    | 3 (7.5%)            | 6 (4.1%)    |      |
|   | Autres  | 26 (24.9%)                  | 8 (23.1%)           | 34 (23.5%)  |      |
|   | Aucun   | 9 (8.6%)                    | 2 (5%)              | 11 (7.6%)   |      |
| Lymphocytes avant traitement (el/µL) (95% CI)                       | 302.2 (240-364.3)   | 337.6 (219-456.2)           | 311.9 (256.6-367.3) | 0.58        |      |
| Justification introduction du RTX (%)                               | Dégradation clinique et/ou activité IRM   | 72 (68.6%)                  | 29 (72.5%)          | 101 (69.6%) | 0.99 |
|   | Risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive associée au natalizumab | 26 (24.8%)                  | 8 (20%)             | 34 (23.4%)  |      |
|   | Effets secondaires  | 7 (6.7%)                    | 3 (7.5%)            | 10 (6.9%)   |      |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant la 1<sup>ère</sup> perfusion.

### 3.2.2 Comparaison de l'efficacité entre le MabThera<sup>®</sup> et le Truxima<sup>®</sup>

#### 3.2.2.1 Numération lymphocytaire (Fig.2)

Le temps entre la perfusion de rituximab et la première surveillance de la numération lymphocytaire n'a pas différé entre les deux groupes (184,7 [SD = 25,3] et 179,9 [SD = 17,1] jours avec le MabThera<sup>®</sup> et le Truxima<sup>®</sup>,  $p=0,34$ ), ni le temps entre la perfusion de rituximab et la surveillance de la deuxième numération lymphocytaire (191,3 [SD = 40,6] et 184,6 [SD = 7] jours, respectivement,  $p=0,15$ ). Les deux groupes ne différaient pas sur le nombre de lymphocytes CD19 + à chaque suivi. A 6 mois, le nombre de lymphocytes CD19 + était disponible pour 99/105 patients recevant le MabThera<sup>®</sup> et 20/40 recevant le Truxima<sup>®</sup>. Le nombre moyen de lymphocytes CD19 + était de 9,6 (IC à 95% 5,3-13,9) / µL avec le MabThera<sup>®</sup> et de 13,4 (IC à 95% 0-13,9-28,8) / µL avec le



Truxima<sup>®</sup> ( $p=0,47$ ) (Fig. 3). A 12 mois, le nombre de lymphocytes CD19 + était disponible pour 89/105 patients recevant le MabThera<sup>®</sup> et 35/40 recevant le Truxima<sup>®</sup>. Le nombre moyen de lymphocytes CD19 + était de 13,8 (IC 95% 5,6-22) /  $\mu$ L avec le MabThera<sup>®</sup> et 9,7 (IC 95% 1,4-18) /  $\mu$ L avec le Truxima<sup>®</sup> ( $p=0,47$ ).

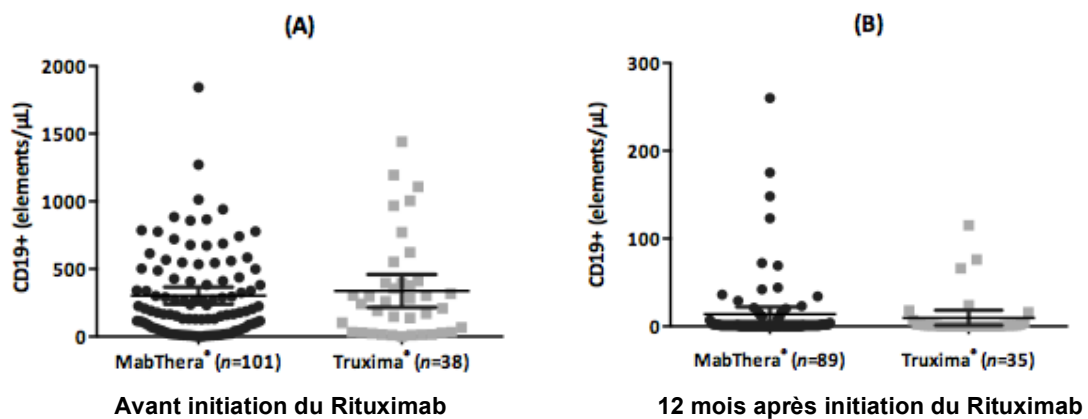


Figure 2 : Nombre de lymphocytes CD19+ (éléments/ $\mu$ L) après administration du rituximab.

### 3.2.2.2 Résultats cliniques (Fig.3 et Fig.4)

Les données cliniques étaient disponibles pour tous les patients à chaque instant. Le nombre de rechutes pendant le traitement par rituximab était de 3 (2 sous MabThera<sup>®</sup> et 1 sous Truxima<sup>®</sup>). Toutes les rechutes sont survenues moins de 3 mois après l'introduction du rituximab. Chez les patients atteints de SEP-RR (72 avec MabThera<sup>®</sup> et 22 avec Truxima<sup>®</sup>), le taux de rechute pendant le suivi de 12 mois après l'introduction du rituximab était de 0,02 avec MabThera<sup>®</sup> et de 0,025 avec Truxima<sup>®</sup> ( $p=1$ ) (Fig.3). Dans l'ensemble du groupe de patients, le score EDSS médian (interquartile range) avant le traitement par rituximab était de 6 (3,5-6,5) avec le MabThera<sup>®</sup> et 6 (3-6) avec le Truxima<sup>®</sup> ( $p=0,74$ ) (Fig.4). Le score EDSS médian était stable dans les deux groupes à 6 mois (6 [3,5-6,5] et 6 [3-6];  $p=0,79$ ) et à 12 mois (6 [3,5-6,5] et 6 [3-6];  $p=0,76$ ).

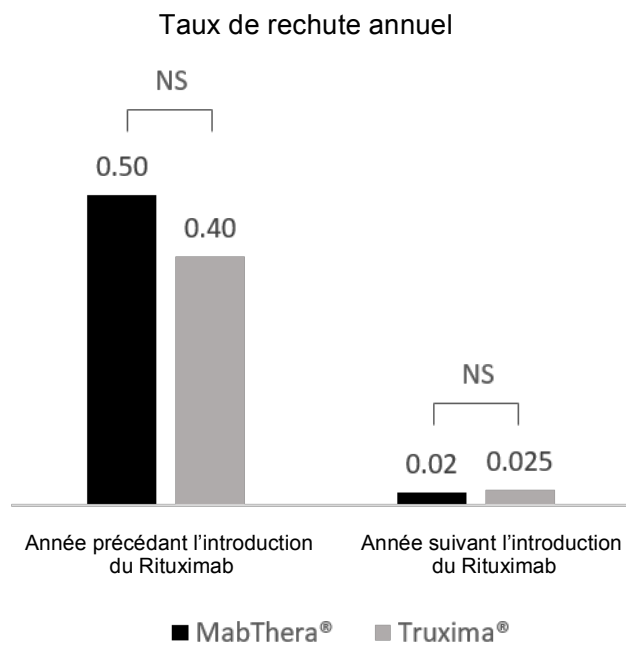


Figure 3 : Évolution du taux de rechute annuel, avant et un an après l'introduction du rituximab, chez les patients atteints de SEP-RR (72 avec MabThera® et 22 avec Truxima®).

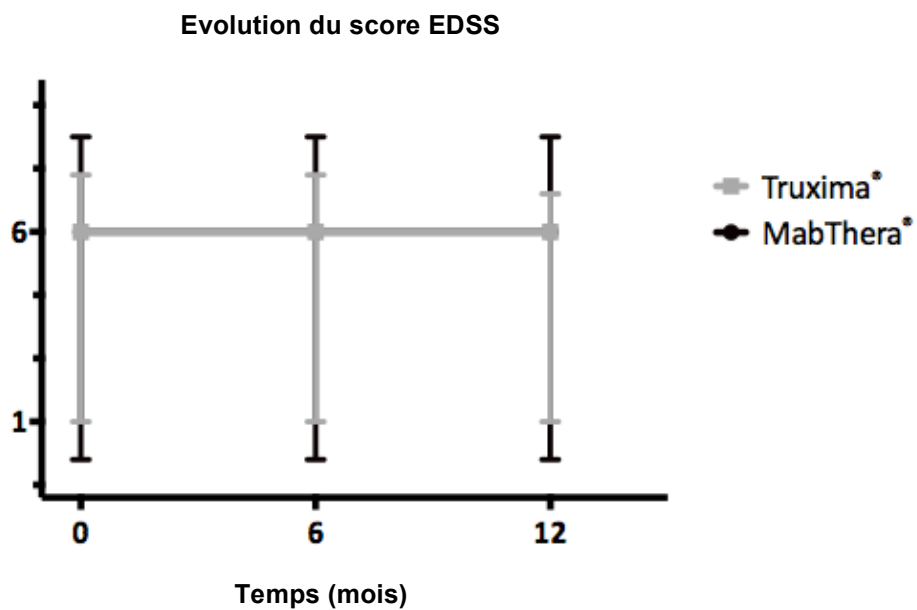


Figure 4 : Évolution du score EDSS, avant et après l'introduction du rituximab.

### 3.2.2.3 Activité IRM (Fig.5)

Les données de la première IRM réalisée après le début du rituximab étaient disponibles pour 100 des 105 patients recevant le MabThera<sup>®</sup> et 39 des 40 patients recevant le Truxima<sup>®</sup>. Les données de la deuxième IRM réalisée après le début du rituximab étaient disponibles pour 86 des 105 patients recevant MabThera<sup>®</sup> et 34 des 40 patients recevant Truxima<sup>®</sup>.

La proportion de patients avec une activité IRM démontrée lors de la première IRM après le début du rituximab (224 [SD = 157] et 183 (SD = 129) jours avec le MabThera<sup>®</sup> et le Truxima<sup>®</sup>,  $p=0,11$ ) était similaire entre les deux groupes (1% et 0% des patients présentant des lésions rehaussées au gadolinium, respectivement,  $p=0,41$  ; 10% et 12% des patients présentant de nouvelles lésions T2, respectivement,  $p=0,76$ ). Lors de la deuxième IRM après le début du rituximab (578 [SD = 197] et 459 [SD = 113] jours avec le MabThera<sup>®</sup> et le Truxima<sup>®</sup>,  $p<0,05$ ), un seul patient dans toute la population a montré une nouvelle lésion T2 et avait reçu le MabThera<sup>®</sup>. Aucun patient n'a présenté de lésions rehaussées par le gadolinium.

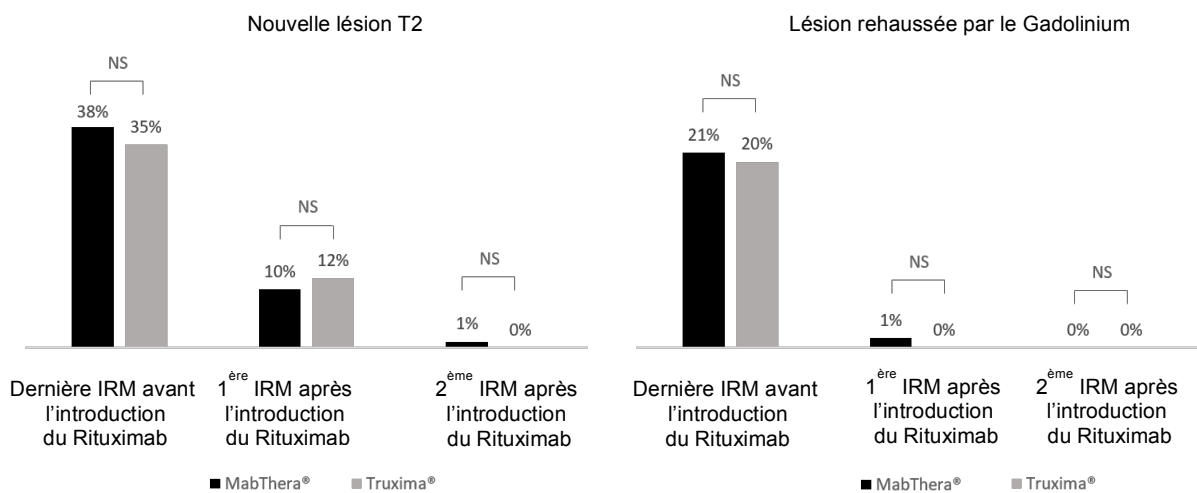


Figure 5 : Évolution de l'activité IRM avant et après l'introduction du rituximab.

### 3.2.3 Comparaison de la sécurité entre le MabThera® et le Truxima®

Les patients ont reçu au total 420 perfusions de MabThera® et 160 de Truxima®. Aucun patient n'a eu de réaction grave et aucune perfusion n'a été incomplète. Les symptômes liés à la perfusion étaient les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes. Les éruptions cutanées et les irritations de la gorge de bas grade étaient les symptômes les plus fréquents et liés à la perfusion dans les deux groupes (4,8% sous MabThera® et 5% sous Truxima®,  $p=1$ ) (tableau 2). Certaines réactions à la perfusion telles que la dysphagie, l'hyperthermie isolée de bas grade, la rhinorrhée, la tachycardie et les bouffées de chaleur ne sont survenues que chez les patients du groupe MabThera® mais pas de manière significative ( $p=1$ ). Toutes ces réactions liées à la perfusion ont été résolues en réduisant le débit de perfusion et avec une nouvelle administration pour un patient d'anti-histaminique, la dexchlorphéniramine. Au cours du suivi, les événements indésirables non liés à la perfusion les plus courants étaient les infections urinaires 16 (15,5%) sous MabThera® et 4 (10%) sous Truxima® et l'asthénie de bas grade pour 7 (6,7%) et 6 (15%), respectivement (tableau 3). Certains effets secondaires tels que l'hypertension artérielle, une toux persistante, une diminution de l'appétit et de l'insomnie ne sont survenus que chez les patients recevant le Truxima®, mais n'étaient pas statistiquement significatifs. Aucun patient n'a présenté d'infections sévères ou opportunistes et aucun patient n'a arrêté le rituximab après 1 an.

|                                    | Mabthera® (n=105) | Truxima® (n=40) | Total (n=145) | $p^a$ |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------|-------|
| Perfusion incomplète               | 0                 | 0               | 0             |       |
| Réactions à la perfusion observées |                   |                 |               |       |
| Rash                               | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)      | 1     |
| Irritation laryngée                | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)      | 1     |
| Dysphagie                          | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |       |
| Hyperthermie (grade 1)             | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |       |
| Rhinorrhée                         | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |       |
| Tachycardie                        | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |       |
| Bouffée de chaleur                 | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |       |
| Diarrhée                           | 1 (0.95%)         | 1 (2.5%)        | 2 (1.4%)      | 0.48  |

Tableau 2 : Réactions à la perfusion.

| Effets secondaires        | Mabthera® (n=105) | Truxima® (n=40) | Total (n=145) | p <sup>a</sup> |
|---------------------------|-------------------|-----------------|---------------|----------------|
| Infections urinaires      | 16 (15.5%)        | 4 (10%)         | 20 (13.8%)    | 0.6            |
| Asthenie (grade 1)        | 7 (6.7%)          | 6 (15%)         | 13 (9%)       | 0.2            |
| Infections respiratoires  | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)      | 1              |
| Neutropenie (grade 1)     | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |                |
| Lymphocytopenie (grade 1) | 0                 | 2 (5%)          | 2 (1.4%)      |                |
| Rosacée                   | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)      |                |
| Prise de poids            | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)      |                |
| Hypertension artérielle   | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)      |                |
| Toux persistante          | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)      |                |
| Diminution de l'appétit   | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)      |                |
| Insomnie                  | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)      |                |

Tableau 3: Principaux effets secondaires.

### 3.3 Article

#### **Comparison of rituximab originator (MabThera<sup>®</sup>) to biosimilar (Truxima<sup>®</sup>) in patients with multiple sclerosis**

Keywords: Multiple sclerosis, Rituximab, Biosimilar, MabThera<sup>®</sup>, Truxima<sup>®</sup>

Thomas Perez<sup>1,2</sup>, Audrey Rico<sup>3</sup>, Clémence Boutière<sup>3</sup>, Adil Maarouf<sup>3</sup>, Marjorie Roudot<sup>1</sup>, Stéphane Honoré<sup>1,2</sup>, Jean Pelletier<sup>3</sup>, Pierre Bertault-Peres<sup>1</sup>, Bertrand Audoin<sup>3</sup>

DOI: 10.1177/1352458520912170

Corresponding author: Bertrand Audoin, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France. +33491385939. [bertrand.audoin@ap-hm.fr](mailto:bertrand.audoin@ap-hm.fr)

<sup>1</sup>APHM, Hôpital de la Timone, Service Pharmacie, Marseille, France.

<sup>2</sup>Aix-Marseille University, CNRS, INP, Institute of NeuroPhysiopathology, Marseille, France.

<sup>3</sup>Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France.

## **Abstract**

**Background.** Rituximab's originator MabThera<sup>®</sup> or Rituxan<sup>®</sup> has demonstrated high efficacy in multiple sclerosis (MS). Because of the patent expiration, rituximab biosimilars have been developed. However, because a biosimilar is not the exact copy of the originator, the efficacy and safety of a biosimilar may significantly differ.

**Objectives.** To compare the efficacy and safety of the biosimilar Truxima<sup>®</sup> and the originator MabThera<sup>®</sup> in MS.

**Methods.** Consecutive MS patients receiving MabThera<sup>®</sup> or Truxima<sup>®</sup> were prospectively followed during 1 year after treatment introduction. Allocation to each treatment depended on the period of introduction and not the physician's choice. Lymphocyte count, clinical and MRI activity, EDSS, and adverse events were compared.

**Results.** In total, 105 and 40 patients received MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>, respectively. The two groups did not differ in baseline characteristics. Effect on CD19+ lymphocytes and disease activity were similar during follow-up. EDSS remained stable, with no difference between groups. Adverse events were similar between groups.

**Conclusion.** The efficacy and safety of the rituximab biosimilar Truxima<sup>®</sup> seem equivalent to the originator MabThera<sup>®</sup> in MS patients. Truxima<sup>®</sup> could represent a relatively cheap and safe therapeutic alternative to MabThera<sup>®</sup> and could improve access to highly efficient therapy for MS in low- or middle-income countries.

## **Introduction**

The off-label use of rituximab in multiple sclerosis (MS) has increased with the results of several prospective and retrospective studies published in the last decade; however, lack of a double-blind phase III trial prevents its regulatory approval. A double-blind phase II trial of patients with relapse-remitting MS (RRMS) demonstrated the striking efficacy of rituximab on disease activity measured by MRI (1). A retrospective study demonstrated that rituximab seemed more effective than fingolimod in patients switching from natalizumab in the context of positive JC virus serology (2). A large retrospective study reported a potential high efficacy and safety of rituximab on inflammatory activity whatever the MS phenotype (3). A retrospective study showed the superiority of rituximab on interferon beta and glatiramer acetate in RRMS (4). A nationwide retrospective study revealed the efficacy of rituximab in patients with aggressive RRMS showing inflammatory activity despite second-line immunosuppressive therapies (5). A retrospective multicentric Italian-Swiss study confirmed the strong efficacy of rituximab in reducing disease activity (6). Finally, Naegelin and al. evidenced that rituximab may significantly reduce the risk of disability progression in patients with secondary progressive MS (7).

Although the annual cost of rituximab is lower than that of most MS drugs, its access is not universal because its cost remains high for some patients and healthcare services (8). Rituximab is approved as MabThera<sup>®</sup> (Roche, Welwyn Garden City, UK) in Europe and as Rituxan<sup>®</sup> (Biogen, Cambridge, MA, USA/Genentech, San Francisco, CA, USA) in the United States. Because of patent expiration, rituximab biosimilars have emerged. With a price ranging from 15% to 30% lower than the reference brand (9), the development of biosimilars could offer significant cost savings for healthcare systems and improve patient access to these treatments.



However, biosimilars are much more complex than chemical drugs because their structure is more complicated (10-12). Every manufacturer of biosimilars uses a unique cell line and a proprietary process to produce a particular biologic agent, so it is impossible to produce biosimilars that are identical to the reference drug (11-13). A difference, even minor, in the manufacturing process can result in a different end product (12-14). To be approved, a biosimilar must show its similarity with the reference product. It needs more than just bio-equivalence studies as for classical generic drugs but also analytical animal studies (including an assessment of toxicity). It also needs clinical studies sufficient to demonstrate safety, purity, and potency of the proposed biosimilar product in one or more of the indications for which the originator is licensed. To our knowledge, no study has compared any of the biosimilars to the originator of rituximab in MS patients.

Here we compared the efficacy and safety of a rituximab biosimilar (Truxima<sup>®</sup>; Celltrion, Incheon, Republic of Korea) with the rituximab originator MabThera<sup>®</sup> in patients with MS.

## **Patients and methods**

### *Study population*

This was a prospective observational study of MS patients receiving rituximab off-label in a tertiary MS center (University Hospital Timone, Marseille, France). We included all consecutive MS patients who received the first rituximab infusion between December 2015 and June 2018 (Fig. 1). Patients receiving the first infusion between December 2015 and October 2017 received MabThera<sup>®</sup> and those initiating rituximab

after October 2017 received Truxima<sup>®</sup>. The induction treatment consisted of 1000 mg infused twice at a 2-week interval. Maintenance treatment consisted of a single infusion of 1000 mg. All patients received intravenous pre-medication to prevent allergic reaction of the infusion, consisting of 100 mg methylprednisolone, 1 g paracetamol, and 5 mg dexchlorpheniramine. All patients were prospectively followed during 1 year. All patients gave free and informed consent for anonymized use of clinical and biological data.

### Outcomes

#### *Lymphocyte counts*

Lymphocyte subpopulation counts (CD19<sup>+</sup> cells) were assessed before rituximab introduction and before the 6- and 12-month infusions. Flow cytometry immunophenotyping was used to characterize the following lymphocyte subsets: CD3<sup>+</sup> T lymphocytes, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T lymphocytes, CD19<sup>+</sup> B lymphocytes and CD3<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> natural killer cells. Aliquots of whole blood (100 µl) were incubated for 10 min with combinations of optimally titrated fluorescent monoclonal antibodies (Beckman Coulter Immunotech, Marseille, France): CD3 (UCHT1-IgG1), CD4 (13B8-2-IgG1), CD8 (B9-11-IgG1), CD19 (IOB4a-IgG1), CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> (3G8/B159-IgG1), CD45 (ALB11-IgG1). After incubation and treatment with a lysed whole-blood method by using the ImmunoPrep Kit, at least 5000 lymphocytes were analyzed by Navios flow cytometry (Beckman Coulter, Miami, FL, USA).

### *Clinical outcomes*

Patients were visited by one of the neurologists of the MS center (AR, CB, AM, BA, JP) at each rituximab infusion. EDSS score and adverse events (AEs) were collected. AEs were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. A pre-specified protocol with directed questions was applied concerning the two most frequent potential AEs associated with rituximab, namely infusion reactions and infection. For less frequent potential AEs, more open questions were used.

We gave the phone number of our indoor neuroinflammatory unit open 24 hr/day and 7 days/week to all patients. We informed each patient about the need to call the center in case of fever or new neurological signs. Relapse was considered the occurrence of neurological signs persisting more than 24 hr, in the absence of fever, infections or other intercurrent phenomena. In case of relapse, the patient was admitted to hospital and steroids were administered if necessary.

### *MRI activity*

MRI activity was determined by the existence of new T2 lesions or gadolinium-enhanced lesions. MRI activity was determined on the last MRI performed before rituximab onset, the first MRI performed after rituximab onset and the second MRI performed after rituximab onset.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with GraphPad Prism v6. Comparisons between groups involved Student *t* test, Fisher test and ANOVA. Data are expressed as number (%), mean (SD) or median (interquartile range). Lymphocyte count data are expressed as mean (95% confidence interval).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

### Characteristics of the population (Table 1)

We included 145 patients: 40 in the biosimilar Truxima<sup>®</sup> group and 105 in the originator MabThera<sup>®</sup> group (Fig. 1). Patients receiving MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup> did not differ in mean [SD] age (48.1 [12.4] vs 46.2 [11.2];  $p=0.4$ ), sex (60% vs 50% females;  $p=0.64$ ), mean time from onset of symptoms to rituximab (10.5 [6.2] vs 11.6 [7.5] years;  $p=0.43$ ), median (interquartile range) EDSS score before rituximab (6 [3.5-6.5] vs 6 [3-6];  $p=0.74$ ) and median CD19+ lymphocyte count before rituximab introduction (302.2 [240-364.3] vs 337.6 [219-456.2] elements/ $\mu$ L;  $p=0.58$ ). The groups had the same proportion of RRMS, secondary progressive MS and primary progressive MS (ANOVA,  $p=0.99$ ). The proportion of the different disease modifying therapies (DMTs) used before rituximab did not differ (ANOVA,  $p=0.96$ ). More than 60% of these DMTs were fingolimod and natalizumab in both groups (62.9% with MabThera<sup>®</sup> and 67.5% with Truxima<sup>®</sup>,  $p=0.88$ ). The reasons to switch to rituximab did not differ between the groups. For the switch from fingolimod to rituximab, the mean wash-out period was 49 [SD=35] and 42 [SD=29] days with MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup> ( $p=0.5$ ).

For the switch from natalizumab to rituximab, the mean wash-out period was 52 [SD=41] and 44 [SD=22] days, respectively ( $p=0.4$ ).

MRI performed before rituximab onset were available for all patients receiving MabThera<sup>®</sup> and all patients receiving Truxima<sup>®</sup>. MRI activity before rituximab onset was similar between the two groups (21% and 20% of patients with gadolinium-enhanced lesions with MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>,  $p=0.9$ ; 38% and 35% of patients with new T2 lesions, respectively,  $p=0.7$ ).

### Comparison of efficacy between MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>

#### *Lymphocyte counts (Fig. 2)*

The time between rituximab infusion and the first lymphocyte count monitoring did not differ between the two groups (184.7 [SD=25.3] and 179.9 [SD=17.1] days with MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>,  $p=0.34$ ), nor did the time between rituximab infusion and the second lymphocyte count monitoring (191.3 [SD=40.6] and 184.6 [SD=7] days, respectively,  $p=0.15$ ). The two groups did not differ in CD19+ lymphocyte counts at each follow-up. At 6 months, CD19+ lymphocytes count were available for 99/105 patients receiving MabThera<sup>®</sup> and 20/40 receiving Truxima<sup>®</sup>. Mean CD19+ lymphocyte count was 9.6 (95% CI 5.3-13.9) elements/ $\mu$ L with MabThera<sup>®</sup> and 13.4 (95% CI 0-13.9-28.8) elements/ $\mu$ L with Truxima<sup>®</sup> ( $p=0.47$ ) (Fig. 3). At 12 months, CD19+ lymphocyte counts were available for 89/105 patients receiving MabThera<sup>®</sup> and 35/40 receiving Truxima<sup>®</sup>. Mean CD19+ lymphocyte count was 13.8 (95% CI 5.6-22) elements/ $\mu$ L with MabThera<sup>®</sup> and 9.7 (95% CI 1.4-18) elements/ $\mu$ L with Truxima<sup>®</sup> ( $p=0.47$ ).

### *Clinical outcomes (Fig. 3 and Fig. 4)*

Clinical data were available for all patients at each time point. The number of relapses during rituximab treatment was 3 (2 with MabThera<sup>®</sup> and 1 with Truxima<sup>®</sup>). All relapses occurred less than 3 months after rituximab introduction. In patients with RRMS (72 with MabThera<sup>®</sup> and 22 with Truxima<sup>®</sup>), the relapse rate during the 12-month follow-up after rituximab introduction was 0.02 with MabThera<sup>®</sup> and 0.025 with Truxima<sup>®</sup> ( $p=1$ ) (Fig. 3). In the whole group of patients, median (interquartile range) EDSS score before rituximab treatment was 6 (3.5-6.5) with MabThera<sup>®</sup> and 6 (3-6) with Truxima<sup>®</sup> ( $p=0.74$ ) (Fig. 4). The median EDSS score was stable in both groups at 6 months (6 [3.5-6.5] and 6 [3-6];  $p=0.79$ ) and 12 months (6 [3.5-6.5] and 6 [3-6];  $p=0.76$ ).

### *MRI activity (Fig. 5)*

Data for the first MRI performed after the rituximab onset were available for 100 of 105 patients receiving MabThera<sup>®</sup> and 39 of 40 patients receiving Truxima<sup>®</sup>. Data for the second MRI performed after rituximab onset were available for 86 of 105 patients receiving MabThera<sup>®</sup> and 34 of 40 patients receiving Truxima<sup>®</sup>. The proportion of patients with MRI activity demonstrated on the first MRI after rituximab onset (delay of 224 [SD=157] and 183 (SD=129) days with MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>,  $p=0.11$ ) was similar between the two groups (1% and 0% of patients with gadolinium-enhanced lesions, respectively,  $p=0.41$ ; 10% and 12% of patients with new T2 lesions, respectively,  $p=0.76$ ). On the second MRI after rituximab onset (delay of 578 [SD=197] and 459 [SD=113] days with MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>,  $p<0.05$ ), only one patient in

the entire population showed a new T2 lesion and had received MabThera<sup>®</sup>. No patients showed gadolinium-enhanced lesions.

### Comparison of safety between MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup>

Patients received a total of 420 infusions of MabThera<sup>®</sup> and 160 of Truxima<sup>®</sup>. No patient had a serious reaction and no infusion was incomplete. Symptoms related to the infusion were the most frequent AEs in both groups. Low-grade skin rash and throat irritations were the most frequent symptoms related to the infusion in both groups (4.8% with MabThera<sup>®</sup> and 5% with Truxima<sup>®</sup>,  $p=1$ ) (Table 2). Some infusion reactions such as dysphagia, isolated low-grade hyperthermia, rhinorrhea, tachycardia and hot flushes occurred only in patients with MabThera<sup>®</sup> but not significantly ( $p=1$ ). All of these infusion reactions were resolved by reducing the infusion rate and with a new administration of dexchlorpheniramine for one patient. During follow-up, the most common non-infusion-related AEs were urinary infections 16 (15.5%) with MabThera<sup>®</sup> and 4 (10%) with Truxima<sup>®</sup> and low-grade asthenia for 7 (6.7%) and 6 (15%), respectively (Table 3). Some side effects such as high blood pressure, persistent cough, decreased appetite and insomnia occurred only in patients receiving Truxima<sup>®</sup> but was not statistically significant. No patient showed severe or opportunistic infections and no patients discontinued rituximab after 1 year.

## **Discussion**

In the present study, we provide first evidence for the equivalence of the rituximab biosimilar Truxima<sup>®</sup> and its originator MabThera<sup>®</sup> for treating MS in terms of efficacy, safety and tolerability. Truxima<sup>®</sup> could represent a relatively cheap and safe therapeutic

alternative to MabThera<sup>®</sup> and could improve access to highly efficient therapy for MS in low- or middle-income countries.

Concerning efficacy, we first compared the biological efficacy between the two drugs by monitoring CD19+ lymphocyte counts. CD19+ lymphocyte counts did not differ between the two groups before rituximab use and were in the normal range in most patients. After 6 months, similar CD19+ lymphocyte depletions were measured in the two groups. At 12 months, CD19+ lymphocyte depletions were maintained in the two groups. Concerning clinical efficacy, two outcomes were compared. First, under both therapies, the annual relapse rates were very low and did not differ between the two groups. Only 2 relapses occurred in the 105 patients receiving MabThera<sup>®</sup> and only 1 in the 40 patients receiving Truxima<sup>®</sup>. All these relapses occurred in the first 3 months after rituximab introduction, which suggests similar kinetics in the efficacy of both drugs. We also found similar stabilization of EDSS score in the two groups. Comparable efficacy between the rituximab biosimilar Truxima<sup>®</sup> and its originator MabThera<sup>®</sup> was also suggested by the similar evolution of MRI activity between the two groups. Although more than one third of patients showed MRI activity before rituximab onset in both groups, this activity was similarly and greatly decreased in both groups after rituximab infusion to affect only 10% of patients after 6 months and 0% after one year.

Concerning tolerability, we demonstrated similar frequency of infusion-related side effects between Truxima<sup>®</sup> and MabThera<sup>®</sup>. Low-grade skin rash and throat irritations were the most frequent symptoms related to infusion for both treatments (5% and 4.8%) and mainly occurred for the first infusion. Finally, the safety profiles were similar between the two drugs. Urinary tract infections were the most frequent adverse events and occurred in 15.5% of patients with MabThera<sup>®</sup> and 10% with Truxima<sup>®</sup>.



The present study has some limitations. First, its non-randomized design may have induced several biases. However, this potential bias was probably limited by the specific design of the study. Indeed, treatment allocation between MabThera<sup>®</sup> or Truxima<sup>®</sup> depended on the time of the switch to rituximab and not the physician's choice. Thus, patients showed similar clinical characteristics, MRI activity and CD19+ lymphocyte count before rituximab introduction. Moreover, most consecutive patients during this period were included. The second limitation is the small number of patients receiving Truxima<sup>®</sup> and the relative short follow-up because of its recent arrival on the market. Finally, we did not assess the potential differences in immunogenicity between the biosimilar Truxima<sup>®</sup> and its originator MabThera<sup>®</sup>. In MS, a previous study demonstrated that rituximab is associated with a high degree of anti-drug antibodies, which may affect B-cell depletion but not significantly disease activity (15). In our clinical practice, we test for anti-rituximab antibodies in case of unexplained disease activity at 6 months after rituximab onset. In the present study, as mentioned above, all relapses occurred within the 3 months after rituximab onset and were not interpreted as treatment failure. Hence, MRI activity totally regressed at 6 months after rituximab onset. Although we cannot rule out any differences in frequency of anti-drug antibodies between the biosimilar Truxima<sup>®</sup> and its originator MabThera<sup>®</sup>, the present findings suggest that the potential presence of these antibodies does not affect the efficacy of rituximab in MS.

Efficacy and safety of the rituximab biosimilar Truxima<sup>®</sup> seems equivalent to the originator MabThera<sup>®</sup> in MS patients. Truxima<sup>®</sup> could represent a relatively cheap and safe therapeutic alternative to MabThera<sup>®</sup> and could help improve access to highly efficient therapy for MS in low- or middle-income countries.

## **Acknowledgements**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **Declaration of conflicting interests**

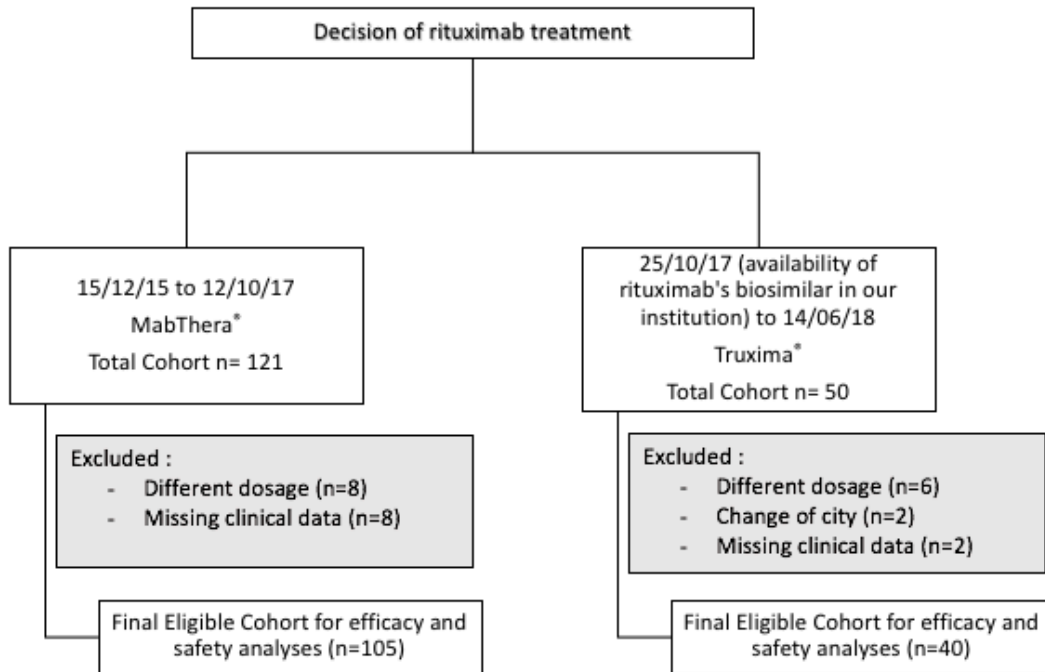
Authors declare that there is no conflict of interest.

## **References**

1. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):676-88.
2. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. juin 2016;79(6):950-8.
3. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 15 nov 2016;87(20):2074-81.
4. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*. 2018;24(8):1087-95.
5. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler*. 2019;25(6):828-36.
6. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler*. 1 oct 2019;1352458519872889.

7. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 mars 2019;76(3):274-81.
8. Stubbs MJ, Low R, McGuckin S, Newton R, Thomas M, Westwood JP, et al. Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* juin 2019;185(5):912-7.
9. Mullard A. Bracing for the biosimilar wave. *Nat Rev Drug Discov.* 01 2017;16(3):152-4.
10. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol.* déc 2012;7(4):227-31.
11. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:29-36.
12. Ventola CL. Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T.* mai 2013;38(5):270-87.
13. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals (Basel).* 12 déc 2012;5(12):1393-408.
14. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2012;91(3):405-17.
15. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler.* 1 août 2018;24(9):1224-33.

**Fig. 1. Flow chart of the study.**

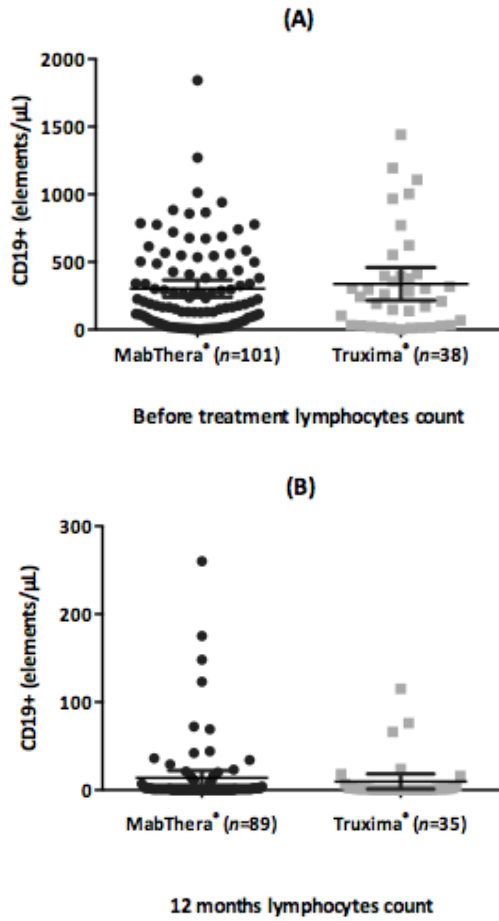


**Table 1. Baseline characteristics at the first infusion**

|   | Mabthera® (n=105)   | Truxima® (n=40)   | Total series (n=145) | p <sup>a</sup> |
|---|---|-------------------|----------------------|----------------|
| Age   | 48.1 (12.4)   | 46.2 (11.2)       | 47.6 (12.1)          | 0.4            |
| Sex (% females)                             | 60  | 50                | 57.2                 | 0.64           |
| Time from onset of symptoms to RTX (y)      | 10.5 (6.2)  | 11.6 (7.5)        | 11.3 (7.2)           | 0.43           |
| EDSS at baseline (IQR)                      | 6 (3-6.5)   | 6 (3-6)           | 6 (3-6.5)            | 0.74           |
| Phenotypes of MS                            | RRMS  | 22 (55%)          | 96 (66.2%)           | 0.99           |
|   | SPMS  | 24 (22.9%)        | 41 (28.3%)           |                |
|   | PPMS  | 7 (6.7%)          | 8 (5.5%)             |                |
| Previous treatment                          | Fingolimod  | 16 (40%)          | 52 (35.9%)           | 0.96           |
|   | Natalizumab   | 30 (28.6%)        | 41 (28.3%)           |                |
|   | Interferons   | 3 (3.8%)          | 3 (7.5%)             |                |
|   | Other   | 26 (24.9%)        | 8 (23.1%)            |                |
|   | None  | 9 (8.6%)          | 11 (7.6%)            |                |
| Baseline lymphocytes count (el/µL) (95% CI) | 302.2 (240-364.3)   | 337.6 (219-456.2) | 311.9 (256.6-367.3)  | 0.58           |
| Reason to switch from other DMT (%)         | Clinical worsening and/or MRI activity                                    | 72 (68.6%)        | 101 (69.6%)          | 0.99           |
|   | Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy | 26 (24.8%)        | 34 (23.4%)           |                |
|   | DMT's side effects  | 7 (6.7%)          | 10 (6.9%)            |                |

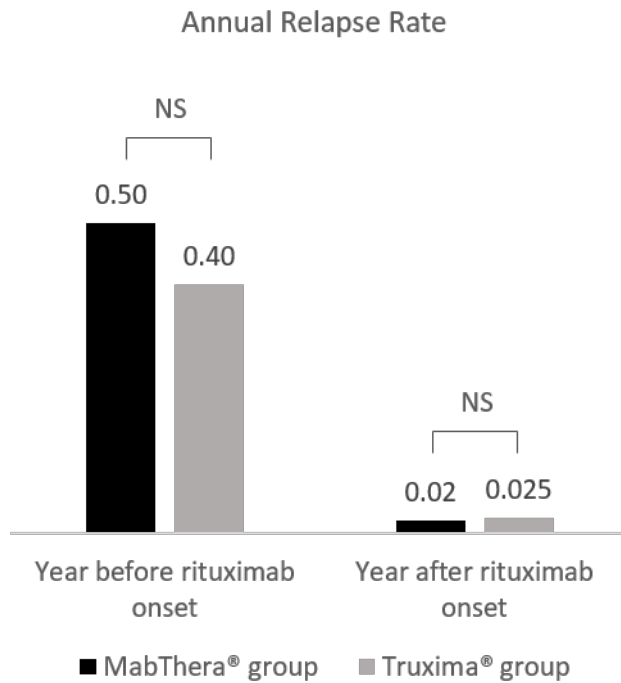
Data are mean (SD) unless otherwise indicated. RTX, rituximab; EDSS, Expanded Disability Status Scale; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive MS; PPMS, primary progressive MS; DMT, disease modifying therapies.

**Fig. 2. CD19+ lymphocyte count (elements/ $\mu$ L) after administration of rituximab.**

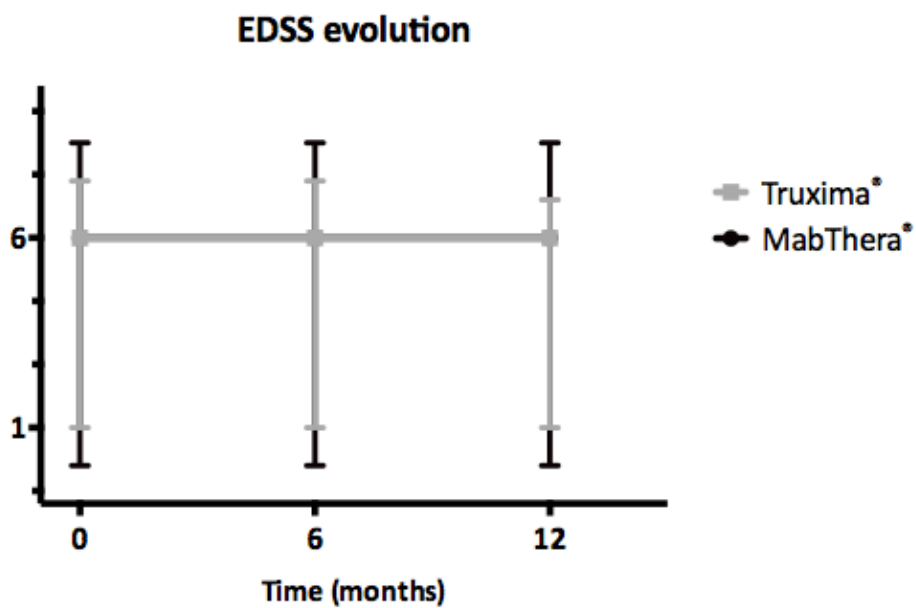


(A) Baseline lymphocyte count in MabThera<sup>®</sup> and Truxima<sup>®</sup> groups and (B) lymphocyte count at 12 months after the first rituximab infusion. Data are mean (95% confidence interval).

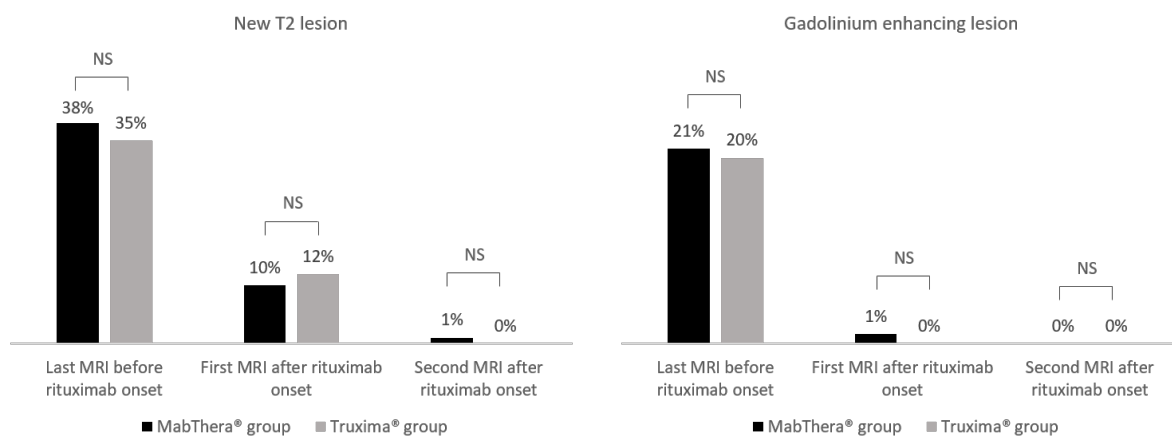
**Fig. 3. Evolution of annual relapse rate, before and after rituximab onset in patients with RRMS (72 with MabThera<sup>®</sup> and 22 with Truxima<sup>®</sup>). NS, not significant**



**Fig. 4. Evolution of Expanded Disability Status Scale score, before and after rituximab onset.**



**Fig. 5. Evolution of MRI activity before and after rituximab onset. NS, not significant**



**Table 2. Infusion reactions.**

|                             | Mabthera® (n=105) | Truxima® (n=40) | Total series (n=145) | p <sup>a</sup> |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|----------------------|----------------|
| Incomplete infusion records | 0                 | 0               | 0                    |                |
| Infusion reactions observed |                   |                 |                      |                |
| Rash                        | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)             | 1              |
| Throat irritation           | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)             | 1              |
| Dysphagia                   | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Hyperthermia (grade 1)      | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Rhinorrhea                  | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Tachycardia                 | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Hot flush                   | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Diarrhea                    | 1 (0.95%)         | 1 (2.5%)        | 2 (1.4%)             | 0.48           |

**Table 3. Main side effects.**

| Side effect                  | Mabthera® (n=105) | Truxima® (n=40) | Total series (n=145) | p <sup>a</sup> |
|------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------|----------------|
| Urinary infections           | 16 (15.5%)        | 4 (10%)         | 20 (13.8%)           | 0.6            |
| Asthenia (low-grade)         | 7 (6.7%)          | 6 (15%)         | 13 (9%)              | 0.2            |
| Respiratory tract infections | 5 (4.8%)          | 2 (5%)          | 7 (4.8%)             | 1              |
| Neutropenia (grade 1)        | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Lymphocytopenia (grade 1)    | 0                 | 2 (5%)          | 2 (1.4%)             |                |
| Rosacea                      | 1 (0.95%)         | 0               | 1 (0.7%)             |                |
| Weight gain                  | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)             |                |
| High blood pressure          | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)             |                |
| Persistent cough             | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)             |                |
| Appetite decreased           | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)             |                |
| Insomnia                     | 0                 | 1 (2.5%)        | 1 (0.7%)             |                |

### Decision Letter (MSJ-19-0826.R2)

**From:** msjournal@ucl.ac.uk

**To:** thomasperez653@gmail.com

**CC:**

**Subject:** Multiple Sclerosis Journal - Decision on Manuscript ID MSJ-19-0826.R2

**Body:** 19-Feb-2020 / MSJ-19-0826.R2

Dear Mr. Perez,

I am pleased to accept your manuscript entitled "Comparison of rituximab originator (MabThera<sup>®</sup>) to biosimilar (Truxima<sup>®</sup>) in patients with multiple sclerosis" in its current form for publication in Multiple Sclerosis Journal.


The corresponding author will shortly receive an email requesting completion of the contributor agreement online. The agreement should be completed as soon as possible, as we cannot commence publication of your article without it.

If you and your co-authors would like your article to be freely available online immediately upon publication (as some funding bodies now require), you can opt for it to be published under the SAGE Open Choice Scheme on payment of a publication fee. The corresponding author can simply follow the link to the Contributor Agreement and instructions and further information about this option can be found within the online form.

Thank you for your contribution.

Yours sincerely,  
Prof. Alan Thompson  
Editor, Multiple Sclerosis Journal  
alan.thompson@ucl.ac.uk

**Date Sent:** 19-Feb-2020

 Close Window



## 4 Discussion

---

Notre étude possède quelques limites. Premièrement, sa conception non randomisée peut avoir induit plusieurs biais. Pour autant, la conception spécifique de l'étude tend à limiter ces biais. En effet, la répartition du traitement entre MabThera<sup>®</sup> ou Truxima<sup>®</sup> dépendait du moment du passage au rituximab et non du choix du médecin. Une fois le biosimilaire disponible, toutes les nouvelles initiations étaient faites avec le Truxima<sup>®</sup>. Ainsi, les patients présentaient des caractéristiques cliniques, une activité IRM et un nombre de lymphocytes CD19 + similaires avant l'introduction du rituximab. De plus, la plupart des patients nécessitant une introduction de traitement par rituximab au cours de cette période ont été inclus.

La deuxième limitation est le petit nombre de patients recevant le biosimilaire Truxima<sup>®</sup> et le suivi relativement court en raison de sa récente arrivée sur le marché.

Enfin, nous n'avons pas évalué les différences potentielles d'immunogénicité entre le biosimilaire Truxima<sup>®</sup> et son médicament de référence, le MabThera<sup>®</sup>. Dans la SEP, une étude antérieure a démontré que le rituximab est associé à un degré élevé d'anticorps anti-médicament, ce qui peut affecter la déplétion des lymphocytes B mais pas significativement l'activité de la maladie (45). Dans la pratique clinique, les services de neurologie testent les anticorps anti-rituximab en cas d'activité inexplicée de la maladie 6 mois après le début du rituximab. Dans la présente étude, comme mentionné ci-dessus, toutes les rechutes sont survenues dans les 3 mois suivant le début du rituximab et n'ont pas été interprétées comme un échec du traitement. En effet, l'activité IRM a totalement régressé 6 mois après le début du rituximab. Bien que nous ne puissions exclure aucune différence dans la fréquence des anticorps anti-médicament entre le MabThera<sup>®</sup> et son biosimilaire, les présents résultats suggèrent que la présence potentielle de ces anticorps n'affecte pas l'efficacité du rituximab dans la SEP.

Cette étude a été menée avant l'obtention de l'AMM française de l'ocrelizumab dans la prise en charge des SEP récurrentes et des formes primaires progressives. Notre service de neurologie avait pour habitude d'utiliser le rituximab de référence hors-AMM, le MabThera<sup>®</sup>, dans des SEP réfractaires aux traitements habituels. Lors de l'arrivée d'un de ses biosimilaires au sein de notre établissement, le Truxima<sup>®</sup>, les prescriptions du médicament de référence ont laissé place à la prescription du biosimilaire, encouragées par le comité du médicament. Toute initiation de traitement devait se faire par la

prescription du biosimilaire. Cette motivation était principalement économique (prix du biosimilaire inférieur à celui du MabThera<sup>®</sup>, respect du contrat de bon usage qui incite à la prescription de biosimilaires,...) mais aucune étude n'avait montré la sécurité d'utilisation et l'efficacité de ce biosimilaire dans la SEP.

Nous montrons ici que le Truxima<sup>®</sup> semble présenter la même tolérance et efficacité que le MabThera<sup>®</sup> dans la SEP, avec l'avantage de présenter un coût inférieur.

Pour autant, il devient difficile de justifier de l'utilisation de ce biosimilaire dans la SEP en hors-AMM du fait que l'ocrelizumab possède maintenant cette autorisation.

Il serait intéressant à l'avenir de comparer ces deux anti-CD20 dans la SEP, afin de déterminer l'efficacité de ces deux médicaments.

## 5 Conclusion et perspectives

---

Dans la présente étude, nous fournissons les premières preuves de l'équivalence du rituximab de référence : le MabThera<sup>®</sup> avec un de ses biosimilaires, le Truxima<sup>®</sup> dans le traitement de la SEP en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance.

Concernant l'efficacité, nous avons d'abord comparé l'efficacité biologique entre les deux médicaments en surveillant le nombre de lymphocytes CD19 +. Le nombre de lymphocytes CD19 + ne différait pas entre les deux groupes avant l'utilisation du rituximab et était compris dans l'intervalle des valeurs usuelles chez la plupart des patients. Après 6 mois, des déplétions lymphocytaires CD19 + similaires ont été mesurées dans les deux groupes. A 12 mois, les déplétions lymphocytaires CD19 + étaient maintenues dans les deux groupes. Concernant l'efficacité clinique, deux résultats ont été comparés. Premièrement, sous les deux thérapies, les taux de rechute annuels étaient très faibles et ne différaient pas entre les deux groupes. Seulement 2 rechutes se sont produites chez les 105 patients recevant MabThera<sup>®</sup> et seulement 1 chez les 40 patients recevant Truxima<sup>®</sup>. Toutes ces rechutes se sont produites au cours des trois premiers mois après l'introduction du rituximab, ce qui suggère une cinétique similaire dans l'efficacité des deux médicaments. Nous avons également trouvé une stabilisation similaire du score EDSS dans les deux groupes. Une efficacité comparable entre les deux médicaments a également été suggérée par l'évolution similaire de l'activité IRM entre les deux groupes. Bien que plus d'un tiers des patients ait montré une activité IRM avant le début du rituximab dans les deux groupes, cette activité était similaire et a considérablement diminué dans les deux groupes après la perfusion de rituximab pour n'affecter que 10% des patients après 6 mois et 0% après un an.

Concernant la tolérance, nous avons démontré une fréquence similaire d'effets secondaires liés à la perfusion entre Truxima<sup>®</sup> et MabThera<sup>®</sup>. Les éruptions cutanées et les irritations de la gorge de bas grade étaient les symptômes les plus fréquemment retrouvés liés à la perfusion pour les deux traitements (5% et 4,8%) et se sont produits principalement pour la première perfusion malgré la pré-médication et un débit de perfusion progressif. Enfin, les profils d'innocuité étaient similaires entre les deux médicaments. Les infections des voies urinaires étaient les événements indésirables les plus fréquents et sont survenues chez 15,5% des patients avec MabThera<sup>®</sup> et 10% avec Truxima<sup>®</sup>.

De nombreuses études ont montré l'efficacité des thérapies anti-CD20 dans la SEP, et des preuves convaincantes ont été fournies pour l'utilisation hors-AMM du rituximab dans cette pathologie (1,35,46,47). Cependant, l'accès au rituximab n'est pas universel et le coût des médicaments peut être limitant pour certains patients et services de santé (38). Avec un prix variant de 15% à 30% par rapport au médicament de référence (39), le développement de biosimilaires pourrait permettre des économies significatives pour les systèmes de santé et améliorer ainsi l'accès des patients à ces traitements. L'efficacité et l'innocuité du biosimilaire du rituximab, le Truxima<sup>®</sup> semblent équivalentes à celles du médicament de référence, le MabThera<sup>®</sup>, chez les patients atteints de SEP. Le Truxima<sup>®</sup> pourrait représenter une alternative thérapeutique relativement bon marché et sûre au MabThera<sup>®</sup> et pourrait améliorer l'accès à un traitement hautement efficace pour la SEP dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

## 6 Bibliographie

---

1. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):676-88.
2. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology*. 8 juin 2010;74(23):1860-7.
3. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. mars 2008;63(3):395-400.
4. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 19 nov 2011;378(9805):1779-87.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 2017;376(3):221-34.
6. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:29-36.
7. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol*. déc 2012;7(4):227-31.
8. Ventola CL. Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T*. mai 2013;38(5):270-87.
9. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals (Basel)*. 12 déc 2012;5(12):1393-408.
10. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2012;91(3):405-17.
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11 2018;378(2):169-80.
12. D'Amico E, Zanghi A, Gastaldi M, Patti F, Zappia M, Franciotta D. Placing CD20-targeted B cell depletion in multiple sclerosis therapeutic scenario: Present and future perspectives. *Autoimmun Rev*. juill 2019;18(7):665-72.
13. Duddy M, Bar-Or A. B-cells in multiple sclerosis. *Int MS J*. nov 2006;13(3):84-90.
14. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H.

Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* juin 2000;47(6):707-17.

15. Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, Domínguez JA, Gil-Perotín S, Casanova B. Treatment with alemtuzumab or rituximab after fingolimod withdrawal in relapsing-remitting multiple sclerosis is effective and safe. *J Neurol.* mars 2019;266(3):726-34.

16. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* févr 1975;51(2):110-36.

17. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* Apr 2001;22(2):117-39

18. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2011;82(10):1132-41.

19. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132033.

20. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkief KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.

21. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* avr 1996;46(4):907-11.

22. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 28 sept 2000;343(13):938-52.

23. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* oct 2009;66(4):460-71.

24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.

25. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand, Suppl.* 2009;(189):73-80.

26. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M-E, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci.* 7 juill 2017;7(7).

27. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study [Internet]. *Journal of Immunology Research.* 2018 [cité 1 févr 2020]. Disponible

sur: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/9084759/>

28. Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLOS ONE*. 14 mai 2018;13(5):e0197415.
29. Boross P, Leusen JHW. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676-90.
30. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e66308.
31. Barra ME, Soni D, Vo KH, Chitnis T, Stankiewicz JM. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. déc 2016;2:2055217316672100.
32. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. juin 2016;79(6):950-8.
33. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 15 nov 2016;87(20):2074-81.
34. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*. 2018;24(8):1087-95.
35. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler*. 2019;25(6):828-36.
36. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler*. 1 oct 2019;1352458519872889.
37. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 mars 2019;76(3):274-81.
38. Stubbs MJ, Low R, McGuckin S, Newton R, Thomas M, Westwood JP, et al. Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. juin 2019;185(5):912-7.
39. Mullard A. Bracing for the biosimilar wave. *Nat Rev Drug Discov*. 01 2017;16(3):152-4.
40. Andrianjafy C, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars and Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/58964>
41. Velayudhan J, Chen Y, Rohrbach A, Pastula C, Maher G, Thomas H, et al.

Demonstration of Functional Similarity of Proposed Biosimilar ABP 501 to Adalimumab. *BioDrugs*. 15 juill 2016;30(4):339-51.

42. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) - PDF Free Download [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.net/420432-Guideline-on-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-as-active-substance-quality-issues-revision-1.html>

43. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. :13.

44. Le développement des biosimilaires | Sandoz France [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires>

45. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler*. 2018;24(9):1224-33.

46. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 déc 2013;(12):CD009130.

47. De Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 12 juill 2016;87(2):141-7.



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*