

Information professionnelle des médicaments à usage humain

MabThera®

Composition

Principes actifs

Rituximabum (produit par génie génétique à l'aide de cellules CHO [*Chinese Hamster Ovary*]).

Excipients

Polysorbatum 80 (produit à partir de maïs génétiquement modifié), natrii chloridum, natrii citras, natrii hydroxidum, acidum hydrochloricum, aqua ad iniectabile.

Un flacon de 10 ml de concentré contient 52,6 mg de sodium; un flacon de 50 ml de concentré contient 263 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 flacon de 10 ml de concentré pour la préparation d'une solution pour perfusion contient 100 mg de rituximab.

1 flacon de 50 ml de concentré pour la préparation d'une solution pour perfusion contient 500 mg de rituximab.

Indications/Possibilités d'emploi

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Monothérapie chez les patients adultes avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif (stades III-IV), en cas de récurrence ou de chimiorésistance.

Traitement de patients adultes non prétraités avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif (stades III-IV) et charge tumorale élevée, en association avec un protocole CVP ou CHOP. En cas de réponse au traitement, un traitement d'entretien par le rituximab en monothérapie peut être administré pendant 2 ans.

Traitement d'entretien de patients adultes avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif, récidivant ou réfractaire (stades III-IV), ayant répondu à un traitement d'induction par un protocole CHOP avec ou sans rituximab.

Traitement de patients adultes avec lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (LDGCB), CD20-positif, en association avec un protocole CHOP standard (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone sur 8 cycles).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Traitement de patients adultes avec leucémie lymphatique chronique (LLC) nécessitant un traitement en association avec fludarabine et cyclophosphamide (R-FC). Les patients prétraités par fludarabine doivent avoir répondu au traitement pendant 6 mois au moins.

Traitement de patients pédiatriques non prétraités (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) avec lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20-positif, lymphome de Burkitt (LB)/leucémie de Burkitt (leucémie aiguë lymphoblastique B – LAL-B) ou lymphome «Burkitt-like» (LB-like), à un stade avancé, en association avec une chimiothérapie (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

MabThera est indiqué, en association avec le méthotrexate (MTX), dans le traitement de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, après échec d'un ou plusieurs traitements par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Vascularite associée aux ANCA (AAV): granulomatose avec polyangéite/polyangéite microscopique (GPA/PAM)

MabThera est indiqué en combinaison avec des glucocorticoïdes, pour le traitement de patients adultes présentant une vascularite associée aux ANCA sévère active (granulomatose avec polyangéite (aussi appelée GPA, maladie de Wegener ou granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (aussi appelée PAM)).

MabThera est indiqué en combinaison avec des glucocorticoïdes pour l'induction d'une rémission chez des patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans) atteints d'une granulomatose sévère active avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM).

Pemphigus vulgaris (PV)

MabThera est indiqué en combinaison avec des glucocorticoïdes pour le traitement de patients adultes atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère.

Posologie/Mode d'emploi

Les perfusions de MabThera doivent avoir lieu dans un milieu médicalisé disposant d'un équipement permettant d'assurer immédiatement une réanimation efficace. Les perfusions doivent être effectuées sous le contrôle direct d'un médecin expérimenté dans la discipline concernée. MabThera convient à

Information professionnelle des médicaments à usage humain

un traitement ambulatoire. Les patients développant des symptômes respiratoires ou une hypotension doivent être surveillés pendant au moins 24 heures.

MabThera est administré, après dilution, en perfusion intraveineuse par voie spécifique. MabThera ne doit pas être injecté non dilué par voie i.v. et la solution préparée ne doit pas être administrée en perfusion brève.

Afin de garantir la traçabilité de médicaments produits par voie biotechnologique, il est recommandé de consigner la désignation commerciale et le numéro de lot à chaque traitement.

Prémédication chez des patients adultes pour toutes les indications

Avant chaque administration de MabThera, un analgésique/antipyrétique (p. ex. paracétamol/acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex. diphenhydramine) doivent toujours être administrés à titre de prémédication.

Une prémédication par des glucocorticoïdes devrait également être envisagée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, notamment si MabThera n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un stéroïde (voir «Mises en garde et précautions»).

Ajustements posologiques en cours du traitement

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de MabThera. Lorsque MabThera est administré en association avec une chimiothérapie, les réductions de dose habituelles des agents chimiothérapeutiques devraient être appliquées.

Généralités sur l'instauration du traitement

Première perfusion chez les patients adultes: la vitesse de perfusion initiale recommandée est de 50 mg/h; après les premières 60 minutes, elle peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

Perfusions ultérieures chez les patients adultes: les perfusions ultérieures de MabThera peuvent être instaurées à une vitesse de 100 mg/h, puis augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

Les patients doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition éventuelle d'un syndrome de libération des cytokines (Cytokine Release Syndrome) (voir «Mises en garde et précautions»). Chez les patients présentant des signes d'effets indésirables (EI) graves, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être immédiatement interrompue. Des signes d'un syndrome de lyse tumorale doivent être en outre recherchés chez les patients avec lymphome non hodgkinien, LDGCB ou LLC. Chez les patients avec insuffisance respiratoire ou infiltration pulmonaire

Information professionnelle des médicaments à usage humain

tumorale préalables, une radiographie du thorax doit être pratiquée. Chez tous les patients, la perfusion ne doit être reprise que lorsque tous les symptômes cliniques ont totalement disparu et que les valeurs biologiques sont redevenues normales. A ce moment-là, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de moitié. Si les mêmes effets indésirables graves réapparaissent, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Lymphome non hodgkinien (LNH)

Lymphome non hodgkinien folliculaire

Monothérapie: la posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine en perfusion intraveineuse pendant 4 semaines.

Traitement combiné: la posologie recommandée de MabThera administré en association avec un protocole CVP ou CHOP est de 375 mg/m² de surface corporelle à raison d'une fois par cycle sur 8 cycles thérapeutiques. La dose de MabThera est administrée le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie après la prise orale du glucocorticoïde prévu dans le protocole de chimiothérapie.

Traitement d'entretien

Chez les patients non traités, MabThera est administré une fois tous les 2 mois (375 mg par m² de surface corporelle) jusqu'à progression de la maladie ou sur une période maximale de deux ans (12 perfusions au total).

Pour le traitement de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire récidivant ou réfractaire, ayant répondu à un traitement d'induction, MabThera est administré une fois tous les 3 mois (375 mg par m² de surface corporelle) jusqu'à progression de la maladie ou sur une période maximale de deux ans (8 perfusions au total).

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, MabThera devrait être utilisé en association avec un protocole CHOP. La dose préconisée de MabThera est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois toutes les 3 semaines sur 8 cycles thérapeutiques. La dose de MabThera est administrée le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie après l'administration i.v. du glucocorticoïde prévu dans le protocole CHOP.

Leucémie lymphatique chronique (LLC)

Il est recommandé d'initier une prophylaxie avec un apport liquidien suffisant et d'administrer des urostatiques 48 heures avant le début de la thérapie pour diminuer le risque d'un syndrome de lyse tumorale.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

On envisagera en outre une prémédication avec des glucocorticoïdes juste avant le début de la perfusion MabThera pour diminuer la fréquence et le niveau de gravité des réactions aiguës liées à la perfusion (RLP) et/ou un syndrome de libération des cytokines.

Chez les patients n'ayant encore pas été traités et chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire, la dose de MabThera recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle au jour 1 du premier cycle de traitement, suivie de 500 mg/m² de surface corporelle au jour 1 des cycles 2 à 6 (avec des intervalles de quatre semaines). On administrera 25 mg/m² de fludarabine et 250 mg/m² de cyclophosphamide aux jours 2, 3 et 4 du premier cycle et aux jours 1 à 3 des cycles 2 à 6.

En cas de survenue d'infections graves ou de survenue de cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie) de grade 3 ou 4 au 28^e jour d'un cycle et dont on ne peut pas conclure qu'elles impliquent la moelle osseuse, on recommandera les ajustements de doses suivants:

Le traitement peut être repoussé de deux semaines avec réduction simultanée de 25% de la fludarabine et du cyclophosphamide dans les cycles suivants.

Si, après cette première réduction de la dose, survient une seconde cytopénie de grade 3 et 4, avec ou sans implication de la moelle osseuse, au 28^e jour d'un cycle, on pourra encore diminuer de 25% la dose de fludarabine et de cyclophosphamide et une fois encore la repousser de deux semaines. Ceci équivaut à 50% de la dose normale de fludarabine et de cyclophosphamide.

Polyarthrite rhumatoïde

Une prémédication par des glucocorticoïdes doit être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des RLP. Les patients doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone i.v.; l'administration doit être terminée 30 minutes avant chaque perfusion de MabThera (voir «Mises en garde et précautions»).

Un cycle de MabThera se compose de deux perfusions i.v. de 1'000 mg chacune à deux semaines d'intervalle. Selon l'évolution de la maladie, d'autres cycles de traitement pourront être administrés.

Première perfusion:

La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 50 mg/h; après les 30 premières minutes, elle peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Ceci correspond à une durée d'administration de 4 heures et 15 minutes.

Les perfusions ultérieures de MabThera peuvent être débutées à la vitesse de 100 mg/h qui peut par la suite être augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Ceci correspond à une durée d'administration de 3 heures et 15 minutes.

Variante d'administration de perfusions successives ayant une concentration de 4 mg/ml dans un volume de 250 ml sur une durée de 120 minutes:

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Si les patients n'ont pas présenté d'événements indésirables graves liés à la perfusion lors de la perfusion précédente, il est possible d'administrer la perfusion suivante sur une durée de 2 heures. Pour cette variante d'administration, il est recommandé de préparer une solution pour perfusion ayant une concentration de 4 mg/ml dans un volume de 250 ml (soit 1 g de MabThera pour 250 ml de solution pour perfusion prête à l'emploi). La perfusion est alors débutée à la vitesse de 250 mg/h durant les 30 premières minutes, puis poursuivie à la vitesse de 600 mg/h au cours des 90 minutes suivantes. Si cette perfusion de la durée de 2 heures est bien tolérée, cette vitesse de perfusion peut être maintenue lors des perfusions et cycles ultérieurs.

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, y compris des arythmies, ou ayant présenté des RLP graves lors d'un précédent traitement biologique ou par MabThera, ne doivent pas être traités par le schéma de perfusion sur 2 heures.

A l'issue de la perfusion, on gardera un abord intraveineux *in situ* pendant une heure au moins pour pouvoir administrer un médicament par voie i.v. en cas de besoin. Si aucun effet médicamenteux indésirable ne survient durant cette période, on pourra retirer cet abord intraveineux.

Dans une étude de détermination de la dose menée dans une population de patients présentant une pharmacorésistance relativement faible et n'ayant pas répondu à un traitement préalable par des anti-inflammatoires de fond (DMARD), l'administration de 2x 500 mg par cycle s'est avérée avoir une efficacité similaire à celle de 2x 1'000 mg (selon le critère d'évaluation ACR20). Des doses inférieures à 2x 500 mg par cycle n'ont pas été étudiées.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée 24 semaines après le cycle précédent en recherchant une activité résiduelle ou une reprise de l'activité de la maladie. Un nouveau traitement doit être effectué si l'activité résiduelle de la maladie est supérieure à un DAS28-ESR de 2.6. Si le DAS28-ESR est inférieur à 2.6, le traitement devra être renouvelé dès que l'activité de la maladie augmente de nouveau (à un DAS28-ESR >2.6).

Le traitement par MabThera ne doit être poursuivi que chez les patients ayant présenté une diminution du DAS28-ESR d'au moins 1.2 unités de DAS28-ESR après deux cycles de traitement.

Si le dernier cycle de traitement par MabThera remonte à ≥ 52 semaines, la même vitesse de perfusion que lors de la première dose doit être choisie pour la première perfusion du nouveau cycle.

En cas de traitement préalable par des anti-TNF, un traitement par l'éтанercept doit être achevé depuis au moins 4 semaines, et un traitement par l'inflximab ou l'adalimumab depuis au moins 8 semaines au moment de l'instauration du traitement par MabThera.

L'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez les patients naïfs de méthotrexate, car il n'est pas avéré que le rapport bénéfice-risque soit favorable.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Vascularite associée aux ANCA (AAV) (GPA/PAM) chez les adultes

Le traitement ne devrait être mené à bien que par des médecins expérimentés dans le domaine des maladies rhumatoïdes et immunologiques.

Chez les patients avec vascularite associée aux ANCA, une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) peut être recommandée pendant et après le traitement par MabThera le cas échéant.

Induction d'une rémission chez les adultes

La posologie recommandée de MabThera pour le traitement d'induction d'une rémission chez les patients adultes atteints de GPA ou de PAM sévère active est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine en perfusion i.v. pendant quatre semaines. Pour le traitement des symptômes sévères d'une vascularite, l'administration quotidienne de 1'000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 1 à 3 jours est recommandée en association à MabThera, suivie de 1 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone par voie orale (au maximum 80 mg/jour, à réduire progressivement aussi rapidement que possible en fonction des besoins cliniques, jusqu'à l'arrêt), pendant et après le traitement par MabThera.

Traitement d'entretien chez les adultes

Après l'induction d'une rémission avec MabThera, un traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de GPA et de PAM peut être instauré au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion de MabThera.

Après l'induction d'une rémission avec d'autres immunosuppresseurs standards, un traitement d'entretien par MabThera doit être instauré dans les 4 semaines suivant la rémission de la maladie.

Un éventuel traitement d'appoint par corticostéroïdes doit être progressivement diminué, jusqu'à l'arrêt, selon l'évaluation clinique.

MabThera doit être administré à l'aide de deux perfusions intraveineuses de 500 mg chacune, à deux semaines d'intervalle, suivies d'une perfusion intraveineuse de 500 mg après 6, 12 et 18 mois et ensuite, au besoin, tous les 6 mois selon l'évaluation clinique.

Pemphigus vulgaris (PV) chez les adultes

La posologie recommandée de MabThera pour le traitement d'un pemphigus vulgaris est de 1'000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1'000 mg deux semaines plus tard, en association avec un traitement par glucocorticoïdes qui sera progressivement réduit, jusqu'à l'arrêt.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Chez les patients adultes atteints de PV, une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) est recommandée en cas de besoin pendant et après le traitement par MabThera, conformément aux recommandations cliniques locales.

Traitement d'entretien

Une perfusion intraveineuse d'entretien de 500 mg doit être administrée après 12 et 18 mois, puis, au besoin, tous les 6 mois selon l'évaluation clinique. L'administration de corticostéroïdes doit être progressivement diminuée, jusqu'à l'arrêt, selon les directives locales et après évaluation médico-clinique.

Traitement des récives

En cas de récive, les patients peuvent recevoir 1'000 mg par voie intraveineuse. Le personnel médical doit également envisager de recommencer l'administration ou d'augmenter la dose de glucocorticoïdes selon l'évaluation clinique.

Les perfusions suivantes peuvent être effectuées au plus tôt 16 semaines après la perfusion précédente.

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescents

Lymphome non hodgkinien

Prémédication

La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans n'ont été démontrées que dans les indications de LDGCB CD20-positif/LB/LAL-B/LB-like, de stade avancé, non prétraité. Pour les enfants de moins de 3 ans, les données cliniques d'un seul patient sont disponibles. Les recommandations posologiques chez les enfants âgés de 6 mois à 3 ans reposent sur les données pharmacocinétiques simulées provenant d'un modèle PK de population (voir «Mises en garde et précautions», «Effets indésirables» et «Pharmacocinétique»).

MabThera ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques atteints de lymphome diffus à grandes cellules B CD20-positif âgés de < 6 mois (voir «Efficacité clinique» «LDGCB CD20+/LB/LAL-B/LB-like chez des patients pédiatriques»).

Chez les patients pédiatriques atteints de lymphome non hodgkinien, une prémédication par paracétamol et antihistaminique H1 (= diphenhydramine ou équivalent) doit être administrée 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de MabThera. En outre, de la prednisone doit être administrée comme indiqué au tableau 1.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans atteints de LDGCB CD20-positif/LB/LAL-B/LB-like, de stade avancé, non prétraité, MabThera doit être associé à une chimiothérapie systémique de type lymphome malin B (LMB) (voir tableaux 1 et 2). La dose recommandée de MabThera est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée par perfusion intraveineuse. Aucun ajustement posologique de MabThera n'est nécessaire, sauf en fonction de la surface corporelle.

Tableau 1: Posologie de MabThera chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien

Cycle	Jour du traitement	Détails d'utilisation
Phase préliminaire (COP)	Pas d'administration de MabThera	-
Phase d'induction 1 (COPDAM1)	Jour -2 (correspondant au Jour 6 de la phase préliminaire) 1 ^{re} perfusion von MabThera	Pendant la première phase d'induction, la prednisone est intégrée dans la chimiothérapie et doit être administrée avant MabThera.
	Jour 1 2 ^e perfusion von MabThera	MabThera est administré 48 heures après la première perfusion de MabThera.
Phase d'induction 2 (COPDAM2)	Jour -2 3 ^e perfusion von MabThera	Pendant la deuxième phase d'induction, la prednisone n'est pas administrée en même temps que MabThera.
	Jour 1 4 ^e perfusion de MabThera	MabThera est administré 48 heures après la troisième perfusion de MabThera.
Phase de consolidation 1 (CYM/CYVE)	Jour 1 5 ^e perfusion de MabThera	La prednisone n'est pas administrée en même temps que MabThera.
Phase de consolidation 2 (CYM/CYVE)	Jour 1 6 ^e perfusion de MabThera	La prednisone n'est pas administrée en même temps que MabThera.
Phase d'entretien 1 (M1)	Jour 25 à 28 de la phase de consolidation 2 (CYVE)	Commence lorsque les valeurs périphériques se sont été rétablies après la

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Cycle	Jour du traitement	Détails d'utilisation
	Pas d'administration de MabThera	deuxième phase de consolidation (CYVE), avec ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l et thrombocytes > 100 x 10 ⁹ /l
Phase d'entretien 2 (M2)	Jour 28 de la phase d'entretien 1 (M1) Pas d'administration de MabThera	-

ANC (Absolute Neutrophil Count) = numération absolue des neutrophiles; COP = cyclophosphamide, vincristine, prednisone; COPDAM = cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, doxorubicine, méthotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), méthotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEpesid (VP16)

Tableau 2: Plan de traitement des patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien: chimiothérapie concomitante avec MabThera

Plan de traitement	Stade du patient	Détails d'utilisation
Groupe B	Stade III avec taux de LDH élevé (> N x 2), Stade IV sans atteinte du SNC	Phase préliminaire suivie de 4 phases: 2 phases d'induction (COPADM) avec MTX-HD 3 g/m ² et 2 phases de consolidation (CYM)
Groupe C	Groupe C1: LAL-B sans atteinte du SNC, stade IV & LAL-B avec atteinte du SNC et sans atteinte du LCR Groupe C3: BAL avec atteinte du LCR, stade IV avec atteinte du LCR	Phase préliminaire suivie de 6 phases: 2 phases d'induction (COPADM) avec MTX-HD 8 g/m ² , 2 phases de consolidation (CYVE) et 2 phases d'entretien (M1 et M2)

Les phases consécutives doivent être exécutées dès que les valeurs sanguines se sont rétablies et que l'état du patient le permet, à l'exception des phases d'entretien qui sont effectuées à intervalles de 28 jours.

LAL-B = leucémie de Burkitt (leucémie aiguë lymphoblastique B); LCR = liquide céphalo-rachidien; SNC = système nerveux central; MTX-HD = méthotrexate à haute dose; LDH = lactate déshydrogénase.

Première perfusion:

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 0,5 mg/kg/h (au maximum 50 mg/h); en l'absence d'hypersensibilité ou de réactions liées à la perfusion, elle peut être augmentée toutes les 30 minutes de 0,5 mg/kg/h jusqu'à une valeur maximale de 400 mg/h.

Perfusions suivantes:

Les doses suivantes de MabThera peuvent être administrées avec une vitesse de perfusion initiale de 1 mg/kg/h (au maximum 50 mg/h); elle peut être augmentée toutes les 30 minutes de 1 mg/kg/h jusqu'à une valeur maximale de 400 mg/h.

Vascularite associée aux ANCA (GPA/PAM)

Les données cliniques concernant les enfants et les adolescents atteints de vascularite associée aux ANCA sont limitées. Il n'existe aucune donnée clinique concernant les enfants de moins de 6 ans. Les recommandations posologiques concernant les enfants de 2 à 6 ans reposent sur des données pharmacocinétiques simulées provenant d'un modèle PK/PD.

Prémédication

Avant la première perfusion i.v. de MabThera, les patients pédiatriques atteints de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique doivent recevoir de la méthylprednisolone par voie i.v. sur une période de 3 jours à raison de 30 mg/kg/jour (au maximum 1 g/jour) pour le traitement des symptômes sévères de vascularite. Selon l'évaluation clinique, jusqu'à 3 doses quotidiennes supplémentaires de 30 mg/kg de méthylprednisolone peuvent être administrées par voie i.v., soit un maximum de 6 doses quotidiennes.

Après la fin de l'administration de méthylprednisolone par voie i.v., les patients doivent recevoir de la prednisone par voie orale à raison de 1 mg/kg/jour (au maximum 60 mg/jour), qui doit être progressivement diminuée à 0,2 mg/kg/jour (au max. 10 mg/jour) si possible jusqu'au mois 6.

Chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA (GPA/PAM), une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) est recommandée au besoin, pendant et après le traitement par MabThera.

Induction d'une rémission

La posologie recommandée de MabThera pour un traitement d'induction d'une rémission chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM sévère active est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine en perfusion i.v. pendant quatre semaines.

MabThera ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans atteints de GPA ou de PAM sévère active, car il existe un risque de réponse immunitaire insuffisante aux vaccinations contre des maladies infantiles fréquentes et évitables grâce à la vaccination (p. ex. rougeole,

Information professionnelle des médicaments à usage humain

oreillons, rubéole et poliomyélite) (voir «Efficacité clinique» «Vascularite associée aux ANCA sévère active (granulomatose avec polyangéite [GPA] [granulomatose de Wegener] et polyangéite microscopique [PAM]) chez les patients pédiatriques»).

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (>65 ans).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients avec insuffisance hépatique ou rénale.

Contre-indications

Hypersensibilité par rapport au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition. Patients avec insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA). L'association du rituximab avec une chimiothérapie, y compris le méthotrexate, est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Mises en garde et précautions

Toutes les indications

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés pendant ou après l'utilisation de MabThera. Par ailleurs, deux cas de LEMP d'issue fatale ont été enregistrés dans une étude clinique de phase III chez des patients atteints de LNH; ces cas étant survenus après une progression de la maladie et la reprise du traitement. La majorité des patients avaient reçu MabThera associé à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les médecins traitant des patients qui développent des symptômes neurologiques, doivent penser à une éventuelle LEMP dans le cadre du diagnostic différentiel.

Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes évocateurs d'une LEMP. La LEMP a souvent une évolution mortelle et résistante à tous les traitements. Les symptômes de la LEMP sont variés, évoluent pendant des jours ou des semaines et peuvent comprendre une faiblesse croissante d'une moitié du corps ou une maladresse des membres, des troubles de l'équilibre, des troubles visuels, ainsi que des modifications de la pensée, de la mémoire ou de l'orientation, susceptibles d'entraîner une confusion et des troubles de la personnalité.

En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM, de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés, devront

Information professionnelle des médicaments à usage humain

être envisagés. Le médecin devra être attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP, notamment ceux que le patient ne remarque pas (p.ex: symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Il convient en outre de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

En cas de suspicion d'une LEMP, un bilan neurologique doit être réalisé immédiatement et le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'une LEMP soit exclue. En présence d'une LEMP, MabThera doit être arrêté définitivement.

Après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP, une stabilisation ou une amélioration de leur état a été observée. On ignore si la détection précoce d'une LEMP et l'arrêt du traitement par MabThera peuvent conduire à une telle stabilisation ou amélioration.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par MabThera peut être associé à des réactions liées à la perfusion (RLP) qui apparaissent surtout à la première administration et qui peuvent être provoquées par une libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. L'incidence des RLP a chuté de 77% (7% de degré 3 et 4) lors de la première perfusion à environ 30% (2% de degré 3 et 4) lors de la quatrième perfusion et à 14% (aucune réaction de degré 3 et 4) lors de la huitième perfusion.

De manière générale, la proportion de patients ayant développé une RLP a été plus élevée après la première perfusion d'un cycle qu'après la deuxième perfusion. Les patients ont mieux toléré les cycles suivants de MabThera que le premier cycle.

Les symptômes qui suggèrent une RLP sont: céphalées, prurit, fièvre, urticaire/exanthème, frissons, pyrexie, éternuement, œdème angioneurotique, irritation de la gorge, toux et bronchospasme – avec ou sans hypotension ou hypertension concomitante.

Les réactions annoncées étaient pour la plupart réversibles, lorsque la perfusion de MabThera était administrée plus lentement ou interrompue et lorsqu'on administrait un antipyrétique et un antihistaminique ainsi que sporadiquement et à la demande – de l'oxygène, une solution saline i.v. ou des bronchodilatateurs et des glucocorticoïdes.

Il est conseillé de traiter les RLP par la diphenhydramine et le paracétamol/l'acétaminophène. Il peut être indiqué d'y ajouter un traitement par des bronchodilatateurs ou une injection intraveineuse de solution saline.

En fonction du degré de gravité de la RLP et des mesures nécessaires, MabThera doit être arrêté de manière temporaire ou définitive. Dans la plupart des cas, l'administration de la perfusion peut être reprise après ralentissement de 50% de la vitesse de perfusion (p. ex. de 100 mg/heure à 50 mg/h). Lorsque les RLP ne menaçaient pas le pronostic vital, la plupart des patients ont pu aller jusqu'au bout

Information professionnelle des médicaments à usage humain

du cycle thérapeutique avec MabThera. La poursuite du traitement après disparition totale des signes et symptômes a rarement conduit à la réapparition de RLP graves.

Il se peut que, cliniquement, des RLP graves ne puissent pas être distinguées de réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération des cytokines. Des RLP graves avec issue fatale ont été signalées. Des RLP graves, caractérisées par des accidents pulmonaires, surviennent habituellement dans les 30 minutes à 2 heures qui suivent la mise en route de la première perfusion de MabThera; elles ont aussi inclus dans certains cas une rapide lyse tumorale et des signes d'un syndrome de lyse tumorale en plus de fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, œdème de Quincke et d'autres symptômes (voir «Effets indésirables»).

Avant chaque perfusion de MabThera, il faut toujours administrer une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique. En outre, chez les patients présentant une PR ou une LLC, il faut administrer une prémédication par glucocorticoïdes afin de diminuer la fréquence et du degré de gravité des RLP (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Chez les patients présentant une vascularite associée aux ANCA, des doses intraveineuses supérieures de glucocorticoïdes étaient administrées.

La plupart des RLP signalées dans le cadre des études cliniques chez les patients atteints de PR étaient d'intensité légère à modérée. Durant les études cliniques, une réaction grave est apparue en cours de perfusion chez 14 des 3'095 patients (<1%) atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu une première perfusion de MabThera, et ce indépendamment de la dose.

Dans le cadre de l'expérience post-marketing, quatre RLP graves d'issue fatale ont été rapportées chez des patients atteints de PR (pour un total d'env. 150'000 patients traités atteints de PR). Les patients souffrant de cardiopathies préexistantes et les patients ayant déjà présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires par le passé doivent être étroitement surveillés.

Les réactions liées à la perfusion chez les patients présentant une vascularite associée aux ANCA ou un pemphigus vulgaris étaient comparables à celles observées chez les patients présentant une PR.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Il a été fait état de réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité après l'administration intraveineuse de protéines. En cas de réaction d'hypersensibilité à MabThera, de l'adrénaline, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes doivent être à disposition pour une utilisation immédiate.

Réactions pulmonaires

Les réactions pulmonaires observées sont l'hypoxie, les infiltrats pulmonaires et l'insuffisance respiratoire aiguë. La plupart de ces réactions ont été précédées par des bronchospasmes et des dyspnées sévères. Dans quelques cas, on a observé une aggravation de la symptomatologie alors que dans d'autres cas, une amélioration initiale a été suivie d'une dégradation clinique. Les patients

Information professionnelle des médicaments à usage humain

présentant des réactions pulmonaires ou d'autres RLP sévères doivent par conséquent être étroitement surveillés jusqu'à disparition complète de leurs symptômes. Chez les patients avec des antécédents d'insuffisance pulmonaire ou qui présentent une infiltration tumorale pulmonaire, le risque d'issue défavorable est plus grand et il faut par conséquent traiter de tels patients avec beaucoup de prudence. Une insuffisance respiratoire aigüe peut s'accompagner d'effets comme une infiltration interstitielle pulmonaire visible sur une radiographie thoracique ou d'œdèmes. Ce syndrome survient en général entre une et deux heures après le début de la première perfusion. Chez les patients présentant des réactions pulmonaires graves, on interrompra immédiatement la perfusion et on mettra en place un traitement symptomatique.

Système cardiovasculaire/insuffisance cardiaque

Comme une perfusion de MabThera peut s'accompagner de chutes transitoires de tension artérielle, on envisagera, le cas échéant, d'interrompre un traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion et pour la durée de celle-ci. Lors de l'administration de MabThera, on a observé des cas où une cardiopathie ischémique préexistante s'est manifestée et a conduit à des symptômes comme un angor et un infarctus du myocarde, ainsi qu'à une fibrillation auriculaire et à un flutter auriculaire. En conséquence, il faut penser au risque de complications cardiovasculaires consécutives aux RLP chez les patients qui présentent des antécédents d'affections cardiaques avant le traitement par MabThera. Les patients avec antécédents de cardiopathie (p.ex. angor, arythmies telles que flutter ou fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde) doivent être étroitement surveillés pendant la durée de la perfusion. Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de MabThera chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de degré modéré (stade III de la NYHA). On ne doit pas traiter les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA).

Surveillance de la formule sanguine

Le traitement des patients qui présentent un taux de neutrophiles $<1,5 \times 10^9/l$ et/ou un taux plaquettaire $<75 \times 10^9/l$, ne doit se faire qu'avec la plus grande prudence car on ne dispose que d'une expérience clinique limitée avec ces patients.

Des contrôles réguliers de la numération formule sanguine, y compris la numération plaquettaire, sont indiqués, comme c'est le cas dans d'autres traitements antitumoraux.

Vaccinations préventives

Avant d'initier un traitement par MabThera, le médecin devra vérifier le statut vaccinal et observer les directives locales/nationales concernant les vaccinations préventives contre les maladies infectieuses de l'adulte. Dans la mesure du possible, les patients doivent recevoir toutes les vaccinations manquantes conformément aux dernières directives de vaccination avant de commencer le traitement

Information professionnelle des médicaments à usage humain

par MabThera. La vaccination devrait être terminée quatre semaines au moins avant la première administration de MabThera.

L'innocuité d'une immunisation par vaccins, surtout par vaccins vivants, après un traitement par MabThera n'a pas été étudiée. Il n'existe pas non plus d'étude sur la probabilité d'une réponse immunitaire humorale primaire. Il est recommandé de mettre à jour toutes les vaccinations conformément aux directives en vigueur, si possible avant le début du traitement par MabThera.

Les patients traités par MabThera ne doivent pas recevoir de vaccins vivants viraux. En cas de nécessité, ils peuvent être immunisés avec des vaccins non vivants. La réponse aux vaccins inactivés peut être diminuée pendant et après le traitement par MabThera. Dans une étude non randomisée, les patients sous MabThera en monothérapie ont eu un taux de réponse inférieur à celui de contrôles non traités aux tests du Tetanus-Recall-Antigen (16% vs 81%) et de la Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs 76%). Les taux de réponse ont été évalués en comptabilisant comme réponses les augmentations de plus du double des titres d'anticorps.

Les titres moyens des anticorps préthérapeutiques contre une sélection d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, les oreillons, la rubéole, *Varicella*) se sont maintenus au même niveau pendant 6 mois au moins après la fin du traitement avec MabThera.

Dans une étude ayant comparé des patients traités par MabThera et le méthotrexate et des patients traités par le méthotrexate seul, les taux de réponse à Tetanus-Recall-Antigen ont été comparables (39% vs 42%) et le taux de réponse au vaccin antipneumococcique polysaccharidique a été diminué (43% vs 82%) 6 mois après la fin du traitement par MabThera.

Lors d'un traitement répété par MabThera sur une période d'un an, la proportion de patients présentant des taux d'anticorps positifs contre *S. pneumoniae*, *Influenza A*, les oreillons, la rubéole, la varicelle et l'anatoxine tétanique était généralement semblable à celle observée au début du traitement.

Réactions cutanées

Des réactions muco-cutanées sévères, dont certaines avec issue fatale, ont été décrites chez de rares patients sous MabThera. Dans de tels cas, les perfusions doivent être arrêtées et les patients doivent immédiatement faire l'objet d'un examen médical. Une biopsie peut aider au diagnostic différentiel des réactions cutanées et au choix du traitement approprié.

Les réactions muco-cutanées décrites consistent entre autres en pemphigus paranéoplasique, dermatite lichénoïde et dermatite vésiculo-bulleuse. Aucune donnée n'est disponible quant à l'innocuité de la reprise du traitement par MabThera dans de tels cas.

Des toxidermies, telles que nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et pyoderma gangraenosum, dont quelques-unes avec issue fatale, ont été rapportées (voir «Effets

Information professionnelle des médicaments à usage humain

indésirables»). Lorsque de telles complications surviennent et si l'on soupçonne un lien avec MabThera, il convient d'interrompre durablement le traitement.

Infections

Après le traitement par MabThera, le risque d'infection est potentiellement accru. MabThera ne doit pas être administré à des patients présentant une infection active ou une immunodéficience sévère (hypogammaglobulinémie, taux de CD4 ou de CD8 fortement réduit, par exemple). La prudence s'impose lors de la prescription de MabThera à des patients présentant des antécédents d'infections récidivantes ou chroniques, ou à des patients souffrant d'affections sous-jacentes qui favorisent l'apparition d'infections sévères (voir «Effets indésirables»). Chez les patients développant une infection après un traitement par MabThera, il convient de poser un diagnostic rapidement et d'instaurer un traitement en conséquence.

Infections virales sévères

Les patients qui présentent des infections virales sévères ne doivent pas être traités par MabThera. Des infections virales sévères - nouvelles infections ou réactivation/exacerbation d'infections – à issue fatale dans des cas isolés, ont été signalées sous traitement par le rituximab. La majorité des patients avait reçu le rituximab en association avec une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Exemples de telles infections virales sévères: infections à Herpesviridae (cytomégalovirus [CMV], virus varicelle-zona, virus de l'herpès simplex), à virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LMP]) ainsi qu'aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

Infections par le virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation d'une hépatite B – y compris de l'hépatite fulminante dont certains ont eu une issue fatale – ont été rapportés; la majorité des patients touchés a reçu en plus une chimiothérapie cytostatique. Le lien de causalité n'est pas clairement établi.

Avant l'instauration du traitement par MabThera, tous les patients doivent être soumis à un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) conformément aux directives locales. Ce dépistage doit comprendre au moins la détection de l'antigène HBs et celle de l'anti-HBc et être complété par d'autres marqueurs adéquats. Les patients souffrant d'une hépatite B active ne doivent pas être traités par MabThera. Les patients présentant une sérologie VHB positive doivent consulter un hépatologue avant de commencer le traitement; ils doivent être surveillés et traités selon les pratiques médicales locales courantes afin de prévenir toute réactivation de l'hépatite B.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Tractus gastro-intestinal

Une perforation ou une occlusion gastro-intestinale, à issue fatale dans des cas isolés, a été observée chez des patients ayant reçu le rituximab en association avec une chimiothérapie au titre du traitement d'un lymphome non hodgkinien. Si les patients se plaignent de douleurs abdominales, en particulier au début du traitement, des examens approfondis ainsi qu'un traitement approprié doivent être mis en route.

Troubles du système nerveux

Dans le cadre de la surveillance post-marketing, des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) ont été rapportés. Les signes et symptômes ont compris des troubles visuels, des céphalées, des convulsions et une modification de l'état mental avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de PRES/RPLS doit être confirmé par un examen d'imagerie cérébrale. Dans les cas rapportés, il existait des facteurs de risque connus de PRES/RPLS, y compris la maladie de fond des patients, une hypertension, un traitement immunosuppresseur et/ou une chimiothérapie.

Patients avec affections systémiques hématologiques malignes

Syndrome de lyse tumorale

MabThera provoque la lyse rapide des cellules CD20 positives bénignes et malignes et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de LDH et insuffisance rénale aiguë. Les patients présentant un taux élevé de cellules malignes dans la circulation [$> 25'000/\text{mm}^3$] ou une charge tumorale importante (lésions > 10 cm), courant un risque accru de syndrome de lyse tumorale, doivent être traités avec la plus extrême prudence. Chez les patients qui risquent de développer un syndrome de lyse tumorale, il convient d'envisager une prophylaxie appropriée. Chez ces patients, on diminuera la vitesse de perfusion dans le premier cycle, ainsi que dans les cycles suivants si le nombre de lymphocytes se maintient à $> 25'000/\text{mm}^3$, ou on répartira la perfusion sur deux jours. Pendant l'administration de la première perfusion, ces patients devront être très étroitement surveillés.

Patients pédiatriques

Il n'existe que des données limitées concernant les patients de moins de 3 ans. Pour plus d'informations, voir «Efficacité clinique» «LDGCB CD20+/LB/LAL-B/LB-like chez les patients pédiatriques»).

Lymphome non hodgkinien chez les enfants âgés de 6 mois à < 3 ans

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Trois septicémies de grade 4 et un syndrome de Stevens-Johnson de grade 4 ont été observés chez des enfants âgés de 6 mois à < 3 ans ayant reçu un traitement par le rituximab (n = 6). En outre, les 6 patients présentaient un événement grave, dont une septicémie, un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de lyse tumorale.

Polyarthrite rhumatoïde & vascularite associée aux ANCA et de pemphigus vulgaris

L'efficacité et la sécurité d'emploi de MabThera dans le traitement de maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde, la vascularite associée aux ANCA et le pemphigus vulgaris n'ont pas été étudiées.

Un électrocardiogramme doit être réalisé avant l'instauration du traitement de la vascularite associée aux ANCA.

Autres mises en garde et précautions

Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'une pneumopathie sévère. C'est pourquoi la prudence s'impose lors de l'administration de MabThera à de tels patients.

On ne dispose pas de données chez les patients souffrant d'anémie (taux d'Hb <8,5 g/dl) ou de neutropénie (taux de neutrophiles <1'500/μl).

Teneur en sodium

Ce médicament contient 52,6 mg de sodium par flacon de 10 ml et 263,2 mg de sodium par flacon de 50 ml. Cela correspond à 2,63% et 13,16% respectivement de la consommation maximale de 2 g de sodium par jour recommandée par l'OMS chez l'adulte.

Interactions

On ne dispose actuellement que de peu de données sur d'éventuelles interactions entre MabThera et d'autres médicaments. Les interactions avec le rituximab associé à la chimiothérapie (protocoles CHOP et CVP, par exemple) n'ont notamment pas été étudiées.

L'administration simultanée de fludarabine ou de cyclophosphamide avec du rituximab n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chaque substance. Il en est de même de l'administration simultanée de méthotrexate et de rituximab.

Les patients présentant des taux d'anticorps humains antimurins ou d'anticorps humains antichimériques (HAMA/HACA) peuvent développer des allergies ou des réactions d'hypersensibilité s'ils reçoivent simultanément d'autres anticorps monoclonaux à titre diagnostique ou thérapeutique.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique sur l'utilisation concomitante de MabThera et d'anti-TNF. A l'issue du traitement par MabThera, il convient de n'administrer aucun anti-TNF pendant au moins 8 semaines.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Grossesse, Allaitement

Grossesse

On sait que les immunoglobulines de classe G (IgG) franchissent la barrière placentaire. Étant donné le temps de rétention prolongé de MabThera chez les patients ayant une déplétion en cellules B, les femmes en âge de procréer devant impérativement être traitées ou dont le traitement ne peut pas être différé doivent se soumettre à une contraception efficace pendant le traitement par MabThera ainsi qu'au cours des 12 mois suivant son arrêt.

Des études chez l'animal n'ont montré aucune toxicité sur la reproduction, mais une déplétion des populations de cellules B a été observée chez le nouveau-né (voir «Données précliniques»). Chez des nouveau-nés de femelles ayant été exposées à MabThera pendant la gestation, des populations réduites de cellules B ont été observées durant la phase postnatale. Aucune étude n'a été effectuée sur des populations de cellules B de nouveau-nés humains après exposition maternelle à MabThera. On ne dispose pas d'informations suffisantes et bien contrôlées portant sur son utilisation chez les femmes enceintes, mais, chez quelques nouveau-nés dont les mères ont reçu du rituximab au cours de leur grossesse, on a constaté une déplétion transitoire en cellules B et une lymphocytopénie. Pour ces raisons MabThera ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Les IgG de la mère passent dans le lait maternel et il a été rapporté que le rituximab passe en faibles concentrations dans le lait maternel humain. Étant donné que la pertinence clinique de ce phénomène pour les nouveau-nés/nourrissons est inconnue, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera ni pendant les 6 mois qui suivent. Les rares données disponibles sur l'excrétion de rituximab dans le lait maternel suggèrent une très faible concentration de rituximab dans le lait maternel (dose relative pour le nourrisson inférieure à 0,4%). Dans deux cas de suivi chez des nourrissons allaités par leur mère pendant le traitement par rituximab, une croissance normale et un développement normal ont été décrits jusqu'à l'âge de 2 ans.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'effet du rituximab sur la fertilité. Des études chez l'animal sur le rituximab n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée sur les effets de MabThera sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines. Étant donné l'effet pharmacologique du médicament ainsi que ses effets indésirables observés à ce jour, il ne faut s'attendre à aucune influence de MabThera dans

Information professionnelle des médicaments à usage humain

ce domaine. Il convient cependant de tenir compte de l'influence d'une prémédication par antihistaminiques. Après des RLP, il convient que le patient attende que son état se stabilise avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Effets indésirables

Expérience provenant d'études cliniques chez des adultes atteints de LNH et de LLC

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de MabThera en cas de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphatique chronique repose sur les données de patients issues d'études cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché. Ces patients ont été traités par MabThera en monothérapie (sous la forme d'un traitement d'induction ou d'un traitement d'entretien consécutif à un traitement d'induction) ou en association avec une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les RLP chez les patients ayant reçu MabThera, lesquelles sont survenues pendant la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue nettement lors des perfusions suivantes et était inférieure à 1% après la huitième perfusion de MabThera.

Lors des études cliniques, des infections (essentiellement bactériennes et virales) sont survenues chez environ 30 à 55% des patients atteints d'un LNH et chez 30 à 50% de ceux atteints d'une LLC.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient les suivants:

- RLP (dont syndrome de libération des cytokines, syndrome de lyse tumorale), voir «Mises en garde et précautions».
- Infections, voir «Mises en garde et précautions».
- Événements cardiovasculaires, voir «Mises en garde et précautions».

Les autres effets indésirables graves rapportés englobaient une réactivation de l'hépatite B et une LEMP (voir «Mises en garde et précautions»).

Les effets indésirables, tous grades de sévérité confondus, de la liste ci-dessous reposent sur les données d'études menées chez environ 2300 patients adultes et 309 patients pédiatriques ayant reçu MabThera en monothérapie/traitement d'entretien ou en association avec une chimiothérapie.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissant dans chaque groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$), très rares ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables uniquement identifiés pendant la surveillance après la mise sur le marché et dont la fréquence n'a donc pas pu être calculée sont mentionnés sous «fréquence inconnue».

Infections et infestations

Très fréquents: infections bactériennes, infections virales, +bronchite.

Fréquents: septicémie, +pneumonie, +infection fébrile, +herpes zoster, +infection respiratoire, mycoses, infections d'étiologie inconnue, +bronchite aiguë, +sinusite, hépatite B¹.

Rares: infection virale grave² y compris infection à cytomégalo virus et à herpès, hépatite C et hépatite fulminante, Pneumocystis jirovecii.

Très rares: leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP, voir «Mises en garde et précautions»).

Fréquence inconnue: infection neutropénique*, infections urinaires*.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: neutropénie (éventuellement prolongée et/ou survenant de manière tardive après la fin d'un cycle thérapeutique), leucopénie, +neutropénie fébrile, +thrombopénie.

Fréquents: anémie, +pancytopénie, +granulopénie.

Occasionnels: troubles de la coagulation, anémie aplasique, anémie hémolytique, lymphadénopathie.

Très rares: augmentation transitoire du taux sérique d'IgM³.

Fréquence inconnue: neutropénie tardive³, hématotoxicité*.

Affections du système immunitaire

Très fréquents: réactions liées à la perfusion⁴, œdème de Quincke, chute du taux d'IgG.

Fréquents: hypersensibilité.

Rares: anaphylaxie.

Très rares: syndrome de lyse tumorale, syndrome de libération des cytokines⁴, maladie sérique.

Fréquence inconnue: thrombopénie réversible aiguë liée à la perfusion⁴.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hyperuricémie, hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, œdème facial, élévation des taux de LDH, hypocalcémie.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections psychiatriques

Occasionnels: dépression, nervosité.

Affections du système nerveux

Fréquents: paresthésie, hypoesthésie, excitation, insomnies, vasodilatation, vertiges, anxiété.

Occasionnels: dysgueusie.

Très rares: neuropathie périphérique, paralysie des nerfs faciaux⁵.

Fréquence inconnue: neuropathie crânienne, troubles sensoriels, perte d'autres sens⁵.

Affections oculaires

Fréquents: troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivite.

Très rares: perte grave de la vue⁵.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents: acouphènes, otalgies.

Fréquence inconnue: perte de l'audition⁵.

Affections cardiaques

Fréquents: *infarctus du myocarde^{4, 6}, arythmie, *fibrillation auriculaire, tachycardie, *maladie cardiaque.

Occasionnels: *insuffisance ventriculaire gauche, *tachycardie supraventriculaire, *tachycardie ventriculaire, *angor, *ischémie myocardique, bradycardie.

Rares: maladies cardiaques sévères^{4, 6}.

Très rares: insuffisance cardiaque^{4, 6}.

Affections vasculaires

Fréquents: hypertension, hypotension orthostatique, hypotension.

Très rares: vascularite (essentiellement cutanée), vascularite leucocytoclastique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: bronchospasme⁴, affection respiratoire, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite.

Occasionnels: asthme, bronchiolite oblitérante, pneumopathie, hypoxie.

Rares: œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle⁷.

Très rares: insuffisante respiratoire⁴.

Fréquence inconnue: infiltrats pulmonaires.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausée.

Fréquents: vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation de la gorge.

Occasionnels: dilatation de l'abdomen.

Très rares: perforation ou obstruction gastro-intestinale⁷.

Affectations hépatobiliaires

Très rares: hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: prurit, exanthème, ⁺alopécie.

Fréquents: urticaire, sudation, sudation nocturne, ⁺troubles cutanés.

Très rares: réactions cutanées bulleuses graves, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ⁷.

Fréquence inconnue: pyoderma gangraenosum.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquents: hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs à la nuque, douleurs.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rares: insuffisance rénale (en association avec un syndrome de lyse tumorale)⁴.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fièvre, frissons, asthénie, céphalées.

Fréquents: douleurs tumorales, tremblements, rougeurs, sensation de mal-être, syndrome de refroidissement, ⁺fatigue, ⁺frissons, ⁺défaillance multiviscérale⁴, œdème périphérique, œdème facial.

Occasionnels: douleurs au site de perfusion.

Pour le calcul de la fréquence des effets indésirables, tous les grades de sévérité (de léger à grave) ont été pris en compte, sauf pour les effets indésirables marqués par «+». Pour ces derniers, le calcul de la fréquence repose uniquement sur les réactions graves (grade ≥ 3 des critères communs de toxicité du National Cancer Institute [NCI]). Seule la fréquence la plus élevée observée dans une étude est indiquée.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

¹ incluant les réactivations et les primo-infections, l'indication de fréquence se base sur le bras R-FC en cas de LLC récidivante/réfractaire

² Voir également ci-dessous, paragraphe «Infections»

³ Voir également ci-dessous, paragraphe «Effets indésirables hématologiques»

⁴ Voir également ci-dessous, paragraphe «Réactions liées à la perfusion» De rares cas de décès ont été rapportés

⁵ Signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à différents moments jusqu'à quelques mois après la fin du traitement par MabThera

⁶ Observés essentiellement chez les patients ayant des problèmes cardiaques préexistants et/ou sous chimiothérapie cardiotoxique, et essentiellement liés aux RLP

⁷ Y compris cas de décès

* événements indésirables

Des signes et symptômes suggérant une RLP ont été rapportés chez plus de 50% des patients lors d'études cliniques et ont essentiellement été observés pendant la première perfusion, habituellement au cours des deux premières heures. Ces symptômes englobent principalement la fièvre, les frissons et les tremblements. Les autres symptômes sont rougeurs, œdème de Quincke, bronchospasme, vomissements, nausée, urticaire/exanthème, fatigue, céphalées, irritation de la gorge, rhinite, prurit, douleurs, tachycardie, hypertension, hypotension, dyspnée, dyspepsie, asthénie ainsi que les symptômes d'un syndrome de lyse tumorale. Des RLP sévères (telles que bronchospasme ou hypotension) sont survenus dans 12% des cas au maximum.

Les autres réactions, signalées dans quelques cas, comprenaient infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. Une aggravation de troubles cardiaques préexistants tels que l'angor ou l'insuffisance cardiaque, ainsi que des cas d'affections cardiaques sévères (défaillance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire), d'œdème pulmonaire, de défaillance multiviscérale, de syndrome de lyse tumorale, de syndrome de libération des cytokines, de défaillance rénale et d'insuffisance respiratoire ont été rapportés. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a nettement diminué lors des perfusions suivantes et était inférieure à 1% après le huitième cycle thérapeutique de MabThera.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations supplémentaires

Infections

MabThera a entraîné un déplétion en lymphocytes B chez 70% à 80% des patients, qui n'était toutefois associée à une baisse du taux sérique d'immunoglobulines que dans une minorité de cas.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Des infections à *Candida* localisées ainsi que des zonas ont été signalés dans des études cliniques randomisées avec une incidence accrue dans le bras de traitement par MabThera. Des infections sévères sont survenues chez 4% des patients sous MabThera en monothérapie. Une fréquence globale accrue d'infections, y compris de grade 3 ou 4, a été signalée pendant le traitement d'entretien par MabThera sur une période de 2 ans maximum, en comparaison du groupe sous observation. Pendant la période de traitement de 2 ans, aucune toxicité cumulative en termes d'infections rapportées n'est survenue. En outre, lors du traitement avec MabThera, d'autres infections virales sévères, nouvelles, réactivées ou aggravées, ont été rapportées, dont certaines ont eu une issue fatale. La majorité des patients a reçu MabThera en association avec une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces infections virales graves étaient notamment des infections à Herpesviridae (cytomégalovirus, virus varicelle-zona et virus de l'herpès simplex), à virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) ou au virus de l'hépatite C. Lors d'essais cliniques, des cas de LEMP d'issue fatale, survenant à la suite d'une progression de la maladie et d'un traitement répété, ont également été signalés. Des cas de réactivation de l'hépatite B, survenant généralement chez des patients traités par MabThera en association avec une chimiothérapie cytotoxique, ont été rapportés. Chez les patients atteints de LLC récidivante/réfractaire, la fréquence de survenue d'une hépatite B de grade 3/4 (réactivation et primo-infection) était de 2% dans le bras R-FC vs 0% dans le bras FC. Chez les patients présentant un sarcome de Kaposi préexistant et exposés à MabThera, une progression du sarcome de Kaposi a été observée. Ces cas sont survenus en dehors des indications autorisées et principalement chez des patients séropositifs au VIH.

Effets indésirables hématologiques

Dans des études cliniques sur MabThera en monothérapie pendant 4 semaines, des anomalies hématologiques sont apparues uniquement chez un petit nombre de patients et étaient généralement légères et réversibles. Des cas de neutropénie sévère (grades 3 et 4) ont été rapportés chez 4,2% des patients, des cas d'anémie chez 1,1% et des cas de thrombopénie chez 1,7%. Pendant le traitement d'entretien par MabThera sur une période de 2 ans maximum, l'incidence de la leucopénie et de la neutropénie était plus élevée (5% vs 2%; grade 3/4 et 10% vs 4%; grade 3/4) que dans le groupe sous observation. L'incidence de la thrombopénie était faible (< 1%, grade 3/4) et ne présentait aucune différence entre les bras de traitement. Lors des études menées sur MabThera en association avec une chimiothérapie, des leucopénies, neutropénies et pancytopénies de grade 3/4 ont été rapportées pendant le cycle thérapeutique, généralement avec une fréquence plus élevée que dans le groupe sous chimiothérapie sans MabThera (leucopénie 88% avec un protocole R-CHOP vs 79% avec un protocole CHOP, 23% avec R-FC vs 12% avec FC et neutropénie 24% avec R-CVP vs 14% avec CVP; 97% avec R-CHOP vs 88% avec CHOP, 30% avec R-FC vs 19% avec FC en cas de LLC non prétraitée, et pancytopénie 3% avec R-FC vs 1% avec FC en cas de LLC non prétraitée).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Toutefois, l'incidence plus élevée de neutropénie chez les patients traités par MabThera et une chimiothérapie en comparaison de ceux traités par chimiothérapie seule n'était pas associée à une augmentation de l'incidence des infections et des infestations. Dans des études menées chez des patients non prétraités et des patients atteints de leucémie lymphatique chronique récidivante/réfractaire, après un traitement par MabThera plus FC, on a observé chez un maximum de 25% des patients traités par R-FC une neutropénie prolongée (définie comme une numération des neutrophiles inférieure à $1 \times 10^9/l$ entre le jour 24 et le jour 42 après la dernière dose) ou l'apparition tardive d'une neutropénie (définie comme une numération des neutrophiles inférieure à $1 \times 10^9/l$ après le jour 42 après la dernière dose chez des patients sans neutropénie prolongée antérieure ou chez des patients ayant récupéré avant le jour 42). Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence de l'anémie. Quelques cas de neutropénie tardive ont été signalés plus de 4 semaines après la dernière perfusion de MabThera. Dans l'étude sur le traitement en première ligne de patients atteints de LLC, les patients au stade Binet C dans le bras de traitement R-FC ont présenté davantage d'événements indésirables que ceux dans le bras de traitement FC (R-FC 83% vs FC 71%). Dans l'étude sur le traitement de la LLC récidivante/réfractaire, 11% des patients du groupe R-FC et 9% des patients du groupe FC ont présenté une thrombopénie de grade 3/4.

Dans des études sur MabThera, les patients atteints de maladie de Waldenström ont présenté des hausses temporaires des taux sériques d'IgM après le début du traitement, lesquelles peuvent être associées à une hyperviscosité et aux symptômes qui l'accompagnent. L'élévation transitoire du taux d'IgM est revenue généralement au moins à la valeur initiale en 4 mois.

Effet indésirables cardiovasculaires

Des réactions cardiovasculaires ont été rapportées chez 18,8% des patients pendant des études cliniques avec MabThera en monothérapie. Les événements les plus fréquemment signalés étaient l'hypotension et l'hypertension. Des cas d'arythmie de grade 3 ou 4 (y compris de tachycardie ventriculaire et supraventriculaire) et d'angor ont été rapportés pendant la perfusion. Pendant le traitement d'entretien, l'incidence des affections cardiaques de grade 3 à 4 chez des patients traités par MabThera était semblable à celle du groupe sous observation. Des événements cardiaques ont été rapportés comme événements indésirables graves (dont fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie myocardique) chez 3% des patients sous MabThera et chez < 1% des patients du groupe sous observation. Dans des études cliniques sur MabThera en association avec une chimiothérapie, l'incidence des arythmies cardiaques de grades 3 et 4, essentiellement des arythmies et tachycardies supraventriculaires ainsi que des flutters et fibrillations auriculaires, était plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9%) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5%). Toutes ces arythmies sont survenues en association avec la perfusion de MabThera ou étaient liées à des facteurs prédisposants tels qu'une fièvre, une infection,

Information professionnelle des médicaments à usage humain

un infarctus du myocarde aigu ou des affections respiratoires ou cardiovasculaires préexistantes. Aucune différence n'a été observée entre les groupes R-CHOP et CHOP en termes d'incidence d'autres événements cardiaques de grade 3 et 4, y compris insuffisance cardiaque, affections myocardiques ou manifestation d'une coronaropathie. L'incidence totale des affections cardiaques de grades 3 et 4 était faible en cas de LLC, aussi bien dans l'étude sur le traitement de première ligne de la LLC (4% avec R-FC, 3% avec FC) que dans l'étude sur le traitement de la LLC récidivante/réfractaire (4% avec R-FC, 4% avec FC).

Système respiratoire

Des cas de pneumopathie interstitielle, dont quelques-uns d'issue fatale, ont été rapportés.

Affections neurologiques

Pendant la période de traitement (dans la phase d'induction, composée de 8 cycles thérapeutiques maximum avec R-CHOP), 4 patients (2%) du groupe R-CHOP, présentant tous des facteurs de risque cardiovasculaires, ont souffert d'un accident vasculaire cérébral thromboembolique pendant le premier cycle thérapeutique. Aucune différence n'est apparue entre les groupes de traitement concernant l'incidence d'autres événements thromboemboliques. En revanche, 3 patients (1,5%) du groupe CHOP ont présenté des événements cérébrovasculaires, qui sont tous survenus pendant la phase de suivi. L'incidence totale des affections du système nerveux de grades 3 et 4 était faible en cas de LLC, aussi bien dans l'étude sur le traitement de première ligne de la LLC (4% avec R-FC, 4% avec FC) que dans l'étude sur le traitement de la LLC récidivante/réfractaire (3% avec R-FC, 3% avec FC).

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, des céphalées, des convulsions et une modification de l'état mental avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR, y compris la maladie sous-jacente du patient, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Affections gastro-intestinales

Une perforation gastro-intestinale, d'issue fatale dans quelques cas, a été observée chez des patients traités par MabThera pour un lymphome non hodgkinien. Dans la majorité de ces cas, MabThera était associé à une chimiothérapie.

Taux sérique d'IgG

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Dans des études cliniques portant sur MabThera dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire récidivant/réfractaire, les taux sériques médians d'IgG étaient inférieurs à la limite inférieure de la normale (LLN = Lower Limit of Normal) (< 7 g/l) après le traitement d'induction, aussi bien dans le groupe MabThera que dans le groupe sous observation. Dans le groupe sous observation, le taux sérique médian d'IgG a ensuite augmenté pour atteindre des valeurs supérieures à la LLN, mais il est resté stable dans le groupe MabThera. La proportion de patients présentant un taux sérique d'IgG inférieur à la LLN était d'environ 60% dans le groupe MabThera pendant la période de traitement de 2 ans, tandis qu'elle a diminué dans le groupe sous observation (36% après 2 ans).

Un faible nombre de cas d'hypogammaglobulinémie a été observé dans des rapports spontanés et dans la littérature chez des enfants et des adolescents traités par MabThera. Quelques cas étaient graves et ont nécessité un traitement substitutif de longue durée par des immunoglobulines. Les conséquences d'une déplétion à long terme en lymphocytes B chez les enfants et les adolescents sont inconnues.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et un syndrome de Stevens-Johnson, dont quelques cas d'issue fatale, ont été très rarement signalés.

Sous-populations de patients - MabThera en monothérapie

Patients âgés (≥ 65 ans):

L'incidence globale des effets indésirables (tous grades de sévérité confondus) était semblable chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes (< 65 ans); il en va de même pour les effets indésirables de grade 3/4.

Charge tumorale élevée

Les patients présentant une charge tumorale élevée ont souffert plus fréquemment d'effets indésirables de grade 3/4 que ceux dont la charge tumorale était plus faible (25,6% vs 15,4%). L'incidence des effets indésirables, tous grades de sévérité confondus, était semblable dans les deux groupes.

Traitement répété

Le pourcentage de patients rapportant des effets indésirables en cas de traitement répété par MabThera était semblable à celui des patients traités pour la première fois (effets indésirables tous grades de sévérité confondus et de grade 3/4).

Sous-populations de patients – MabThera en association avec une chimiothérapie CVP ou CHOP

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Patients âgés (≥ 65 ans)

En cas de LLC non prétraitée ou récidivante/réfractaire, la fréquence d'apparition des événements indésirables hématologiques et du système lymphatique de grades 3 et 4 était plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (< 65 ans).

Expérience provenant d'études cliniques chez des patients pédiatriques atteints de LDGCB/LB/LAL-B/LB-like

Au total, 309 patients pédiatriques ont reçu MabThera et ont été inclus dans la population de l'analyse de sécurité.

Le profil de sécurité de MabThera chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) atteints de LDGCB CD20-positif/LB/LAL-B/LB-like, de stade avancé, non prétraité, correspond globalement en nature, en manifestation et en grade de sévérité au profil de sécurité connu chez des patients adultes atteints de LNH et de LLC. L'ajout de MabThera à une chimiothérapie a entraîné un risque plus élevé de certains événements, dont des infections (notamment la septicémie), par rapport à la chimiothérapie seule (voir «Mises en garde et précautions»).

Expérience provenant d'études cliniques chez des adultes atteints de la polyarthrite rhumatoïde et de vascularite associée aux ANCA

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$), très rares ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Observation à long terme chez l'adulte:

Au cours d'une étude d'observation de la sécurité à long terme, 97 patients adultes présentant une granulomatose avec polyangéite/une polyangéite microscopique ont reçu un traitement par MabThera conformément à la pratique habituelle et selon l'appréciation du médecin, d'une durée allant jusqu'à 4 ans (valeur moyenne 8 perfusions [fourchette 1-28]). Le profil de sécurité correspondait au profil de sécurité de MabThera bien décrit dans l'indication AR et granulomatose avec polyangéite/polyangéite microscopique, et aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté.

Infections et infestations

Très fréquents: infection des voies respiratoires hautes, infection urinaire, infections (61,6%).

Fréquents: pneumonie, bronchite, sinusite, gastroentérite, tinea pedis.

Cas isolés de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactions de type maladie sérique et réactivation d'une hépatite B.

Fréquence inconnue: infections virales sévères.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: anémie (16,2%), leucopénie (10,1%).

Des événements neutropéniques ont été observés lors de l'administration de MabThera à des patients avec polyarthrite rhumatoïde; ces événements étaient en général de nature passagère et de gravité légère à modérée. Les neutropénies peuvent survenir plusieurs mois après l'administration de MabThera.

Dans des études cliniques contrôlées par placebo, 0,94% (13/1382) des patients traités par MabThera et 0,27% (2/731) des patients sous placebo ont développé des neutropénies sévères.

Rares: dans la phase post-marketing, des événements neutropéniques ont été rapportés, notamment des neutropénies sévères, persistantes et d'apparition tardive dont certaines étaient liées à des infections avec issue fatale.

Chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA, 24% des patients du groupe MabThera et 23% des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade CTC 3 ou plus. L'effet de plusieurs cycles de traitement par MabThera sur le développement d'une neutropénie chez les patients atteints d'une vascularite associée aux ANCA n'a pas été évalué dans des études cliniques.

Affections du système immunitaire

Très fréquents: RLP (12,1%).

Fréquents: réactions d'hypersensibilité.

Occasionnels: œdèmes généralisés, bronchospasme, wheezing, œdème laryngé, œdème angioneurotique, prurit généralisé, anaphylaxie, réaction anaphylactoïde.

Rares: réactions anaphylactiques, œdème du larynx, œdème de Quincke.

Très rares: hypogammaglobulinémie (IgM, IgG et/ou IgA dans la fourchette inférieure de la normale).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hypercholestérolémie, bouffées de chaleur.

Affections psychiatriques

Très fréquents: insomnie (14,1%).

Fréquents: dépression, anxiété.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (17,2%).

Fréquents: migraine, paresthésie, vertiges, douleurs de type sciatique.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections vasculaires

Très fréquents: hypertension (12,1%).

Fréquents: hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: toux (13,1%), épistaxis (11,1%), dyspnée (10,1%).

Rares: bronchospasme, wheezing.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (18,2%), diarrhées (17,2%).

Fréquents: dyspepsie, douleurs de l'épigastre, reflux gastro-œsophagien, ulcération buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: éruption cutanée (10,1%).

Fréquents: urticaire, alopecie.

Rares: démangeaisons.

Fréquence inconnue: nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: spasmes musculaires (17,2%), arthralgies (13,1%).

Fréquents: myalgies, ostéoarthrite, bursite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: œdèmes périphériques (16,2%), fatigue (13,1%).

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: augmentation de l'ALAT (13,1%).

Troubles généraux

Fréquents: asthénie, frissons.

Expérience provenant d'études cliniques chez des patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM sévère active

Le profil de sécurité de MabThera chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM correspond en type, en nature et en grade de sévérité au profil de sécurité connu chez des patients adultes dans les indications auto-immunes autorisées, dont la GPA et la PAM.

Description de certains effets indésirables chez les patients pédiatriques

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude clinique menée chez des enfants et des adolescents atteints de GPA ou de PAM, les RLP rapportées ont été essentiellement observées pendant la première perfusion (8 patients [32%]) et ont diminué au fil du temps avec le nombre de perfusions ultérieures de MabThera (20% lors de la deuxième perfusion, 12% lors de la troisième et 8% lors de la quatrième). Les symptômes de RLP les plus fréquemment rapportés pendant la phase d'induction d'une rémission étaient: céphalées, éruption cutanée, rhinorrhée et fièvre (8% pour chaque symptôme). Les symptômes de RLP observés étaient comparables aux symptômes connus chez les adultes atteints de GPA ou de PAM et traités par MabThera. La majorité des RLP étaient de grades 1 et 2, on a rapporté deux RLP non graves de grade 3 et aucune RLP de grade 4 ou 5. Une RLP grave de grade 2 (œdème généralisé qui s'est résorbé sous traitement) a été rapportée chez un patient.

Infections

Dans l'étude clinique menée chez des patients pédiatriques atteints de GPA et de PAM sévère active, 91% des infections rapportées étaient non graves et 90% étaient légères à modérées.

Les infections les plus fréquentes dans la phase globale étaient: infections des voies respiratoires supérieures (48%), grippe (24%), conjonctivite (20%), rhinopharyngite (20%), infections des voies respiratoires inférieures (16%), sinusite (16%), IVRI virales (16%), infection de l'oreille (12%), gastroentérite (12%), pharyngite (12%) et infection urinaire (12%). Des infections graves ont été signalées chez 7 patients (28%) et englobaient les événements suivants, les plus fréquemment rapportés: grippe (2 patients [8%]) et infections des voies respiratoires inférieures (2 patients [8%]). Après la commercialisation, des infections virales sévères, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients traités par MabThera.

Tumeurs malignes

Dans l'étude clinique menée chez des patients pédiatriques, aucune tumeur maligne n'a été rapportée sur une période de suivi de 54 mois maximum.

Hypogammaglobulinémie

Chez des patients adultes et pédiatriques atteints de GPA et de PAM traités par MabThera, on a observé une hypogammaglobulinémie (IgA, IgG ou IgM en dessous de la limite inférieure de la normale).

Une hypogammaglobulinémie a été détectée chez des patients pédiatriques traités par MabThera; dans quelques cas, elle était sévère et a nécessité un traitement substitutif de longue durée par des

Information professionnelle des médicaments à usage humain

immunoglobulines. Les conséquences d'une déplétion de longue durée en lymphocytes B chez les patients pédiatriques sont inconnues.

Dans l'étude clinique portant sur des patients pédiatriques, un événement d'hypogammaglobulinémie a été rapporté chez 3/25 (12%) patients, 18 patients (72%) ont présenté un taux faible prolongé d'IgG (défini comme un taux d'Ig en dessous de la limite inférieure de la normale pendant 4 mois au moins) (dont 15 patients ont également présenté un taux faible prolongé d'IgM) pendant toute la durée de l'étude. Trois patients ont reçu un traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse (IG i.v.). Ces données étant limitées, il est impossible de déterminer de manière concluante si le taux faible prolongé d'IgG et d'IgM a entraîné un risque accru d'infection grave chez ces patients.

Immunogénicité

Au total, 4/25 patients (16%) ont développé des anticorps contre le principe actif de MabThera (anti-drug antibodies, ADA) pendant toute la durée de l'étude. Des données limitées montrent qu'aucune tendance n'a été observée concernant les effets indésirables chez les patients positifs aux ADA.

Aucune tendance visible ou conséquence négative de la présence d'ADA n'a été constatée sur la sécurité ou l'efficacité lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques atteints de GPA et de PAM.

Expérience provenant d'études cliniques chez des adultes atteints de pemphigus vulgaris

Le profil de sécurité de MabThera chez des patients atteints de PV correspondait au profil de sécurité connu dans d'autres indications auto-immunes autorisées (PR, GPA/PAM).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau 3 englobent des événements indésirables survenus à un taux $\geq 5\%$ chez des patients atteints de PV et traités par MabThera, avec une différence absolue d'incidence $\geq 2\%$ entre le groupe traité par MabThera et celui ayant reçu une dose standard de prednisone jusqu'au mois 24. Aucun patient n'a été exclu de l'étude en raison d'effets indésirables.

Tableau 3: Effets indésirables chez des patients atteints de pemphigus vulgaris, traités par MabThera dans l'étude 1 sur le PV (jusqu'au mois 24) et l'étude 2 sur le PV (jusqu'à la semaine 52), ou survenus pendant la surveillance post-commercialisation

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents	Fréquence inconnue
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Infection à Herpesviridae Zona Herpes simplex Conjonctivite Rhinopharyngite Candidose buccale Infection urinaire	Infections virales sévères ¹
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y incl. kystes et polypes)		Papillome cutané	
Affections psychiatriques	Trouble dépressif persistant	Dépression sévère Irritabilité	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Prurit Urticaire Affections cutanées	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleurs de l'appareil locomoteur Arthralgie Dorsalgie	

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents	Fréquence inconnue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Asthénie Fièvre	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion ²		

¹ Observées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Voir également ci-dessous, paragraphe «Infections».

² Les réactions liées à la perfusion dans l'étude 1 sur le PV incluaient des symptômes rapportés après chaque perfusion lors de la visite prévue suivante et des effets indésirables survenant le jour de la perfusion ou le lendemain. Les symptômes les plus fréquents/termes préférentiels des réactions liées à la perfusion dans l'étude 1 sur le PV incluaient céphalées, frissons, pression artérielle élevée, nausée, asthénie et douleurs.

Les symptômes les plus fréquents/termes préférentiels des réactions liées à la perfusion dans l'étude 2 sur le PV incluaient dyspnée, érythème, hyperhidrose, bouffées vasomotrices/bouffées de chaleur, hypotension/pression artérielle basse et éruption cutanée/éruption cutanée avec démangeaisons.

Description de certains effets indésirables chez des patients adultes atteints de pemphigus vulgaris

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude 1 sur le PV (ML22196), les réactions liées à la perfusion étaient fréquentes (58%). La quasi-totalité des réactions liées à la perfusion étaient légères à modérées. La proportion de patients présentant des réactions liées à la perfusion était de 29% (11 patients) après la première perfusion, de 40% (15 patients) après la deuxième, de 13% (5 patients) après la troisième et de 10% (4 patients) après la quatrième. Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison de réactions liées à la perfusion. Les symptômes des réactions liées à la perfusion étaient comparables en nature et en grade de sévérité à ceux des patients atteints de PR et de GPA/PAM.

Dans l'étude 2 sur le PV (WA29330), les RLP sont survenues essentiellement lors de la première perfusion et leur fréquence a diminué avec les perfusions suivantes: des RLP sont apparues respectivement chez 17,9%, 4,5%, 3% et 3% des patients après la première, la deuxième, la troisième et la quatrième perfusion. Chez 11/15 patients ayant présenté au moins une RLP, les RLP étaient de grade 1 ou 2. Chez 4/15 patients, des RLP de grade ≥ 3 ont été rapportées et ont entraîné un arrêt du traitement par MabThera. Trois de ces quatre patients ont eu des RLP graves (mettant en jeu le pronostic vital). Des RLP graves sont survenues lors de la première (2 patients) ou de la deuxième (1 patient) perfusion et ont disparu après un traitement symptomatique.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Infections

Dans l'étude 1 sur le PV, 14 patients (37%) du groupe MabThera ont présenté des infections liées au traitement, contre 15 patients (42%) du groupe recevant la posologie standard de prednisone. Les infections les plus fréquentes dans le groupe MabThera étaient des infections à Herpes simplex et des zonae, des bronchites, des infections urinaires, des mycoses et des conjonctivites. Chez 3 patients (8%) du groupe MabThera, un total de 5 infections graves sont survenues (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, thrombose infectieuse, discopathie intervertébrale, inflammation pulmonaire, septicémie à *staphylocoques*), et chez un patient (3%) du groupe traité par la posologie standard de prednisone, une infection grave a été rapportée (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*).

Dans l'étude 2 sur le PV, des infections sont survenues chez 42 patients (62,7%) du bras MabThera. Les infections les plus fréquentes dans le groupe MabThera étaient des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des candidoses buccales et des infections urinaires. Des infections graves sont survenues chez six patients (9%) du bras MabThera. Après la commercialisation, des infections virales sévères, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients traités par MabThera.

Modifications des valeurs biologiques

Dans l'étude 2 sur le PV, dans le bras MabThera, une baisse transitoire de la numération lymphocytaire a été observée très fréquemment après la perfusion, déclenchée par une baisse des populations de lymphocytes T périphériques ainsi qu'une baisse transitoire du taux de phosphore. On suppose que ce phénomène était induit par la perfusion intraveineuse de méthylprednisolone en prémédication.

Dans l'étude 2 sur le PV, des taux faibles d'IgG ont été observés fréquemment et des taux faibles d'IgM ont été observés très fréquemment. Toutefois, il n'y avait aucune indication d'un risque accru d'infections graves après l'apparition de taux faibles d'IgG ou d'IgM.

Effets indésirables issus de la phase de post-marketing

Infections et infestations

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ainsi que des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés. D'autres infections virales sévères, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients traités par MabThera.

Affections du système immunitaire

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Très rares: des RLP graves d'issue fatale ont été rapportées dans le cadre de l'expérience post-marketing.

Des hypogammaglobulinémies (taux d'IgM, d'IgG ou d'IgA inférieurs aux valeurs normales) ont été observées chez des patients atteints de PR ainsi que chez des patients atteints de vascularite associée aux ANCA.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas isolés de nécrolyse épidermique toxique (TEN) et de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), dont certains avec issue fatale, ont été rapportés dans le cadre de l'expérience post-commercialisation.

Affections du système nerveux

Dans le cadre de la surveillance post-marketing, des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) ont été rapportés. Les symptômes comprennent des troubles visuels, des céphalées, des convulsions et une modification de l'état mental avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de PRES/RPLS nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de PRES/RPLS, y compris l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou d'autres traitements associés.

Immunogénicité

Dans des études cliniques sur 12-18 mois, au total 9/34 (56%) patients atteints de PV et traités par MabThera ont été testés positifs aux ADA. La pertinence clinique de la formation d'ADA chez les patients atteints de PV et traités par MabThera n'est pas encore connue.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques chez l'être humain. Le produit n'a pas été testé à des doses unitaires supérieures à 1'000 mg dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

La dose la plus élevée testée à ce jour sur des patients avec leucémie lymphatique chronique est de 5 g.

Après la commercialisation, 5 cas de surdosage de MabThera ont été signalés. Dans trois de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté, mais des effets indésirables ont été signalés dans deux

Information professionnelle des médicaments à usage humain

cas. Il s'agissait de symptômes grippaux avec une dose de 1,8 g de rituximab et d'une insuffisance respiratoire fatale avec une dose de 2 g de rituximab.

Traitement

En cas de surdosage, on interrompra immédiatement la perfusion et on surveillera étroitement le patient. Chez les patients qui présentent une déplétion en cellules B, on contrôlera régulièrement la formule sanguine et on sera très attentif au risque élevé d'infection.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01FA01

Mécanisme d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain), qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Ce dernier est localisé sur les pré-lymphocytes B et les lymphocytes B matures, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes et autres tissus normaux. L'antigène est exprimé sur plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison de l'anticorps et n'est pas libéré de la membrane cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme d'antigène libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Au cours des études réalisées jusqu'à présent, aucune relation n'a été constatée entre l'intensité de l'expression du CD20 sur les cellules malignes et la réponse au traitement.

Le rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et entraîne une lyse des cellules B. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire consistent en une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ainsi qu'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une induction de l'apoptose.

Pharmacodynamique

Le taux de cellules B périphériques a chuté au-dessous de la valeur normale après l'administration de la première dose de MabThera. Chez les patients traités pour une affection maligne hématologique, les cellules B ont commencé à se régénérer dans les 6 mois qui ont suivi la fin du traitement, les taux étant en règle générale redevenus normaux au cours des 12 mois suivant la fin du traitement. Chez les patients atteints de PR, la durée de la déplétion en cellules B était variable. La majorité des patients atteints de PR a bénéficié d'un autre traitement avant que la réplétion en cellules B soit complète. En cas de vascularite associée aux ANCA, les cellules CD19-B ont diminué jusqu'à moins de 10 cellules/ μ l dans le sang périphérique après les deux premières perfusions de MabThera et sont restées à ce niveau chez la plupart des patients jusqu'au 6^e mois.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La recherche d'anticorps humains antimurins (HAMA) chez 67 patients ne s'est révélée positive chez aucun d'entre eux. Quant à la recherche d'anticorps humains antichimériques (HACA) chez 356 patients atteints de lymphome non hodgkinien, elle s'est révélée positive chez 1,1% d'entre eux (4 patients).

La recherche d'anticorps humains antichimériques (HACA) s'est avérée positive chez 96 patients sur 1'039 (9,2%) atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'apparition de HACA chez ces patients n'a été associée ni à une dégradation clinique ni à une augmentation du risque de réactions à des perfusions ultérieures.

En tout, 23 des 99 (23%) patients atteints de vascularite associée aux ANCA et traités par MabThera ont présenté un résultat positif au test des HACA après 18 mois. La signification clinique de la formation de HACA chez les patients traités par MabThera n'est pas encore connue.

Enfin, des études in vitro ont montré que le rituximab sensibilise des lignées cellulaires chimiorésistantes de lymphomes humains à cellules B aux effets cytotoxiques de quelques agents chimiothérapeutiques.

Efficacité clinique

Lymphome non hodgkinien folliculaire chez les patients adultes

Monothérapie

Dans le cadre de l'étude pivot, 166 patients atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, récidivant ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), le taux de réponse global (overall response rate, ORR) a été de 48% (intervalle de confiance à 95% [CI_{95%}]: 41%-56%), 6% des patients ayant présenté une réponse complète (complete response, CR) et 42% une réponse partielle (partial response, PR). Le délai médian jusqu'à progression (median time to progression, TTP) a été de 13,0 mois chez les répondeurs (projection).

Une analyse de sous-groupes a mis en évidence un ORR plus élevé chez les patients des sous-types histologiques B, C et D de l'IWF que chez ceux du sous-type A (58% contre 12%); l'ORR s'est aussi révélé plus élevé chez les patients dont les plus grandes lésions étaient de diamètre inférieur à 5 cm que chez ceux où il était supérieur à 7 cm (53% contre 38%), et plus élevé également chez les patients avec récurrence chimiosensible que chez ceux avec récurrence chimiorésistante (définie comme correspondant à une durée de réponse inférieure à trois mois) (50% contre 22%). Chez les patients ayant préalablement bénéficié d'une autogreffe de moelle osseuse (ABMT), l'ORR a été de 78%, contre 43% chez les patients sans ABMT. Aucun des facteurs suivants – âge, sexe, grade du lymphome, diagnostic initial, présence ou non d'une forte charge tumorale, taux normal ou élevé de LDH ou atteinte extra-ganglionnaire – n'a eu de répercussion statistiquement significative sur la réponse à MabThera.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Association avec CVP

Dans le cadre d'une étude ouverte randomisée, 321 patients non prétraités, atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, ont reçu une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide: 750 mg/m² de surface corporelle, vincristine: 1,4 mg/m² de surface corporelle jusqu'à 2 mg au maximum le jour 1 et prednisone: 40 mg/m² de surface corporelle/jour du jour 1 au jour 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cycles thérapeutiques ou MabThera (375 mg/m² de surface corporelle) associé au protocole CVP (R-CVP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle thérapeutique. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal (délai jusqu'à «l'échec thérapeutique», défini comme une progression de la maladie, une récurrence après réponse, l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome, l'absence de réponse après 4 cycles ou le décès du patient), le protocole R-CVP s'est montré significativement meilleur que le protocole CVP (25,9 mois contre 6,7 mois, $p < 0,0001$).

Traitement d'induction et traitement d'entretien ultérieur chez les patients non prétraités

Dans une étude de phase III, multicentrique, internationale, prospective et ouverte, 1193 patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé non prétraité ont reçu un traitement d'induction par le protocole R-CHOP (n= 881), R-CVP (n= 268) ou R-FCM (n= 44) selon le choix de l'investigateur. Au total, 1'078 patients ont répondu au traitement d'induction (ORR 99%); 1'018 d'entre eux ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par MabThera (n= 505) ou pour être surveillés (n= 513).

Les deux groupes thérapeutiques étaient équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques avant le début du traitement et le statut de la maladie. Le traitement d'entretien par MabThera consistait en une perfusion unique de MabThera à une dose de 375 mg par m² de surface corporelle tous les 2 mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum.

L'analyse principale prédéfinie a été réalisée après une durée d'observation médiane de 25 mois à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par MabThera a entraîné, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non prétraité, une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère d'évaluation principal, à savoir la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur, en comparaison du groupe sous observation (tableau 4).

Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par MabThera a également été observé dans l'analyse principale concernant les critères d'évaluation secondaires que sont la survie sans événement (EFS) et le taux de réponse global (ORR) (tableau 4).

Les données du suivi prolongé des patients dans l'étude (durée d'observation médiane de 9 ans) ont confirmé le bénéfice à long terme du traitement d'entretien par MabThera en termes de PFS et d'EFS (tableau 4).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Tableau 4: Vue d'ensemble des résultats d'efficacité du traitement d'entretien par MabThera versus observation au moment de l'analyse principale définie selon le protocole d'étude et après une durée de suivi médiane de 9 ans (analyse finale)

	Analyse principale (durée de suivi médiane de 25 mois)		Analyse finale (durée de suivi médiane de 9,0 ans)	
	Observation n = 513	MabThera n = 505	Observation n = 513	MabThera n = 505
Critère d'efficacité principal				
Survie sans progression (médiane)	NR	NR	4,06 ans	10,49 ans
Valeur de p du test du log-rank	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (IC à 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Réduction du risque	50%		39%	
Critères d'efficacité secondaires				
Survie globale (médiane)	NR	NR	NR	NR
Valeur de p du test du log-rank	0,7246		0,7948	
Hazard Ratio (IC à 95%)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Réduction du risque	11%		-6%	
Survie sans événement (médiane)	38 mois	NR	4,04 ans	9,25 ans
Valeur de p du test du log-rank	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (IC à 95%)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Réduction du risque	46%		36%	
Taux de réponse global*	55%	74%	61%	79%
Valeur de p du test du khi carré	< 0,0001		< 0,0001	
Odds Ratio (IC à 95%)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	

* À la fin du traitement d'entretien/de l'observation; les résultats de l'analyse finale se basent sur une durée de suivi médiane de 73 mois.

NR: non atteint à la clôture de la phase clinique.

Le bénéfice du traitement d'entretien par MabThera a pu être confirmé de manière concordante dans tous les sous-groupes analysés, en fonction du sexe (masculin, féminin), de l'âge (<60 ans, ≥ 60 ans), du score FLIPI (1, 2 ou 3), du traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et indépendamment de la qualité de la réponse au traitement d'induction (CR ou PR).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Traitement d'induction et traitement d'entretien chez les patients récidivants ou réfractaires

Dans le cadre d'une étude multicentrique, internationale et prospective de phase III, menée en mode ouvert, 465 patients avec LNH folliculaire récidivant/réfractaire ont reçu dans un premier temps, après randomisation, un traitement d'induction soit par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone sur 6 cycles; n= 231), soit par l'association MabThera plus CHOP (R-CHOP; n= 234). La répartition entre les deux groupes thérapeutiques était équilibrée en ce qui concerne les caractéristiques des patients avant l'instauration du traitement ainsi que le statut de la maladie. Au total, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle après le traitement d'induction ont ensuite, après une seconde randomisation, été affectés soit à un groupe recevant un traitement d'entretien par MabThera (n= 167), soit à un groupe sous observation uniquement (n= 167). Le traitement d'entretien par MabThera a consisté en une perfusion de 375 mg par m² de surface corporelle une fois tous les 3 mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum.

L'évaluation finale de l'efficacité englobe tous les patients randomisés dans les deux parties de l'étude. Après une période d'observation médiane de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le protocole R-CHOP a significativement amélioré le pronostic des patients atteints de lymphome folliculaire récidivant/réfractaire vs CHOP (voir tableau 5).

Tableau 5: Phase d'induction (durée de suivi médiane de 31 mois)

	CHOP	R-CHOP	Valeur de p
Critères d'évaluation principaux de l'efficacité			
ORR	74%	87%	0,0003
CR	16%	29%	0,0005
PR	58%	58%	0,9449
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité			
OS (médiane)	NR	NR	0,0508
PFS (médiane)	19,4 mois	33,2 mois	0,0001

NR = non atteint; ORR = taux de réponse global (overall response rate);
CR = réponse complète; PR = réponse partielle; OS = survie globale; PFS = survie sans progression

Chez les patients affectés après randomisation à l'un des deux groupes de la phase d'entretien de l'étude, la durée de suivi médiane a été de 28 mois. Le traitement d'entretien par MabThera a entraîné une amélioration cliniquement notable et statistiquement significative du critère d'évaluation principal, à savoir la PFS (délai entre la randomisation pour la phase d'entretien et la survenue d'une récurrence, la progression de la maladie ou le décès du patient), par comparaison avec l'observation seule (p <0,0001, test du log-rank). La durée médiane de survie sans progression a été de 42,2 mois dans le groupe MabThera contre 14,3 mois dans le groupe sous observation. Selon l'analyse de régression de Cox, le traitement d'entretien par MabThera a abaissé de 61% le risque de progression ou de décès

Information professionnelle des médicaments à usage humain

par comparaison avec l'observation sans traitement (IC à 95%: 45%-72%). L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du taux de survie sans progression à 12 mois était de 78% dans le groupe sous traitement d'entretien par MabThera contre 57% dans le groupe sous observation. L'analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice important du traitement d'entretien par MabThera par comparaison avec l'observation uniquement ($p = 0,0039$; test du log-rank). Le traitement d'entretien par MabThera a réduit le risque de décès de 56% (IC à 95%: 22%-75%).

Le délai médian jusqu'à la reconduction du traitement du lymphome était significativement plus long sous traitement d'entretien par MabThera que sous observation uniquement (38,8 mois contre 20,1 mois; $p < 0,0001$, test du log-rank). La probabilité de devoir reconduire le traitement a été réduite de 50% (IC à 95%: 30%-64%). Chez les patients chez lesquels la meilleure réponse a consisté, pendant la phase d'induction, en une réponse complète ou une réponse complète non confirmée (CR/CRu), le traitement d'entretien par MabThera a significativement prolongé la durée médiane de survie sans maladie (disease-free survival, DFS) par comparaison avec l'observation seule (53,7 contre 16,5 mois, $p = 0,0003$, test du log-rank) (voir ci-dessous, tableau 6). Le risque de récurrence a été réduit de 67% chez les patients avec réponse complète (IC à 95%: 39%-82%).

Tableau 6: Phase d'entretien: (durée de suivi médiane de 28 mois)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Estimation de la durée médiane jusqu'à la survenue d'un événement, selon la méthode de Kaplan-Meier (mois)		
	Suivi (n= 167)	MabThera (n= 167)	Test du log-rank Valeur de p
Survie sans progression (PFS)	14,3	42,2	<0,0001
Survie globale	NR	NR	0,0039
Délai jusqu'à la reconduction du traitement du lymphome	20,1	38,8	<0,0001
Survie sans maladie ^a	16,5	53,7	0,0003

NR: non atteint; ^a = non pertinent chez les patients ayant présenté une CR

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B chez les patients adultes

Dans le cadre d'une étude ouverte randomisée, 399 patients âgés (60–80 ans) atteints de lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B non préalablement traité ont reçu soit un protocole CHOP standard (750 mg/m² de cyclophosphamide, 50 mg/m² de doxorubicine, 1,4 mg/m² de vincristine (jusqu'à 2 mg au maximum) le jour 1 et 40 mg/m² de prednisone par jour du jour 1 au jour 5) toutes les trois semaines pendant huit cycles, soit MabThera (375 mg/m²) plus CHOP (R-CHOP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle thérapeutique. L'évaluation de l'efficacité a englobé tous les patients randomisés (197 patients sous CHOP, 202 sous R-CHOP) et a été réalisée au cours d'une période d'observation (médiane) de 31 mois environ. La répartition entre les deux groupes thérapeutiques était équilibrée en ce qui concerne les caractéristiques des patients avant l'instauration du traitement ainsi que le statut de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP a significativement prolongé la durée de survie sans événement (qui constituait le critère d'évaluation

Information professionnelle des médicaments à usage humain

principal de l'efficacité dans cette étude; étaient considérés comme des événements le décès, la récurrence, la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement contre le lymphome) ($p = 0,0001$). L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier de la durée de survie médiane sans événement était de 35 mois dans le groupe R-CHOP contre 13 mois dans le groupe CHOP, ce qui correspond à une réduction du risque de 41%. Après 24 mois, le taux de survie global était estimé à 68,2% dans le groupe R-CHOP contre 57,4% dans le groupe CHOP. Une analyse complémentaire réalisée après 60 mois a confirmé le bénéfice de R-CHOP par rapport à CHOP: le taux de survie global était de 62,4% dans le groupe R-CHOP contre 50,8% dans le groupe CHOP ($p = 0,0071$), ce qui correspond à une réduction du risque de 32% en ce qui concerne la survie.

L'analyse de l'ensemble des paramètres secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a corroboré le bénéfice thérapeutique de R-CHOP par rapport à CHOP. Le taux de réponse complète à l'issue du 8^e cycle thérapeutique était de 76,2% dans le groupe R-CHOP contre 62,4% dans le groupe CHOP ($p = 0,0028$). Le protocole R-CHOP a abaissé le risque de progression de la maladie de 46% et le risque de récurrence de 51%.

Les rapports de risque relatifs à la durée de survie sans événement et à la durée de survie globale (R-CHOP contre CHOP) se situaient respectivement en dessous de 0,83 et de 0,95 dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, International Prognostic Index [IPI] adapté en fonction de l'âge, classification selon Ann-Arbor, ECOG, $\beta 2$ -microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, forte charge tumorale, atteinte extra-ganglionnaire, atteinte de la moelle osseuse). Le traitement par R-CHOP a été corrélé à une amélioration des résultats tant chez les patients présentant un risque élevé que chez ceux présentant un faible risque selon l'IPI adapté en fonction de l'âge.

Leucémie lymphatique chronique (LLC) chez les patients adultes

Dans deux études randomisées en ouvert, un total de 817 patients non prétraités et de 552 patients avec LLC récidivante ou réfractaire ont été randomisés et ont reçu, soit une chimiothérapie FC (25 mg/m² fludarabine, 250 mg/m² cyclophosphamide aux jours 1 à 3) toutes les 4 semaines durant 6 cycles, soit MabThera associé à un protocole FC (R-FC). Au cours du premier cycle, MabThera a été administré un jour avant la chimiothérapie à raison de 375 mg/m², ainsi qu'au jour 1 de chaque cycle suivant, à raison de 500 mg/m².

Dans l'étude de traitements de première ligne, la médiane de la survie sans événement (critère principal d'évaluation) a été de 42,8 mois dans le groupe R-FC et de 32,5 mois dans le groupe FC ($p < 0,0001$). L'analyse de la survie globale a montré une meilleure survie dans le bras R-FC ($p = 0,0427$).

Le taux de réponse total a été de 86,1% vs 72,7%, la réponse complète (CR) de 36,0% vs 17,2% ($p < 0,0001$).

Dans l'étude avec la maladie récidivante ou réfractaire, la médiane de la survie sans événement (critère principal d'évaluation) a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC et de 20,6 mois dans le groupe FC ($p =$

Information professionnelle des médicaments à usage humain

0,0002). La médiane de la survie globale n'a pas encore été atteinte dans le bras R-FC, elle est de 51,9 mois dans le bras FC.

Le taux de réponse total a été de 69,9% vs 58,0%, la réponse complète (CR) 24,3% vs 13,0% ($p < 0,0007$).

LDGCB CD20-positif/LB/LAL-B/LB-like chez les patients pédiatriques

Une étude randomisée, multicentrique, en ouvert sur la chimiothérapie de type lymphome malin B (LMB) (corticostéroïde, vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate à haute dose, cytarabine, doxorubicine, étoposide et trithérapie intrathécale [méthotrexate/cytarabine/corticostéroïde]) seule ou en association avec MabThera a été menée chez des patients pédiatriques atteints de LDGCB CD20-positif/LB/LAL-B/LB-like, de stade avancé, non prétraité. Le stade avancé est défini comme un stade III avec un taux élevé de LDH («B élevé»), [LDH > deux fois la limite supérieure de la normale pour les adultes ($> N \times 2$)] ou tout stade IV ou LAL-B. Les patients ont été randomisés et ont reçu une chimiothérapie LMB ou six perfusions intraveineuses de MabThera à une posologie de 375 mg/m² de surface corporelle en association avec une chimiothérapie LMB (deux pendant chacune des deux phases d'induction et une pendant chacune des deux phases de consolidation) selon le schéma LMB. Au total, 328 patients randomisés dans deux bras de traitement - LMB (chimiothérapie LMB) et R-LMB (chimiothérapie LMB plus MabThera) - ont été inclus dans les analyses d'efficacité, un patient de moins de 3 ans ayant reçu MabThera en association avec la chimiothérapie LMB.

Les deux bras de traitement, LMB (chimiothérapie LMB) et R-LMB (chimiothérapie LMB avec MabThera), étaient bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 7 ans dans le bras LMB et de 8 ans dans le bras R-LMB. Environ la moitié des patients étaient dans le groupe B (50,6% dans le bras LMB et 49,4% dans le bras R-LMB), 39,6% dans le groupe C1 dans les deux bras, et dans le groupe C3, 9,8% étaient dans le bras LMB et 11,0% dans le bras R-LMB. Sur la base de la classification de Murphy, la plupart des patients avaient un LB de stade III (45,7% dans le bras LMB et 43,3% dans le bras R-LMB) ou une LAL-B, sans atteinte du SNC (21,3% dans le bras LMB et 24,4% dans le bras R-LMB). Moins de la moitié des patients (45,1% dans les deux bras) présentaient une atteinte de la moelle osseuse et la plupart des patients (72,6% dans le bras LMB et 73,2% dans le bras R-LMB) ne présentaient aucune atteinte du SNC. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans événement (EFS), un événement étant défini comme l'apparition d'une progression de la maladie, d'une récurrence, d'une deuxième tumeur maligne, d'un décès toutes causes confondues ou d'une absence de réponse, démontrée par la détection de cellules vivantes dans des résidus après la deuxième phase CYVE, selon l'événement qui survient en premier. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient l'OS et la CR (complete remission – rémission complète).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Au moment de l'analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée de suivi médiane d'environ 1 an, on a observé une amélioration cliniquement significative du critère d'évaluation principal (EFS), avec un taux estimé à 1 an de 94,2% (IC à 95%, 88,5% – 97,2%) dans le bras R-LMB vs 81,5% (IC à 95%, 73,0% – 87,8%) dans le bras LMB et un HR ajusté selon le modèle de Cox de 0,33 (IC à 95%, 0,14 – 0,79). Selon la recommandation de l'IDMC (independent data monitoring committee - comité indépendant de contrôle des données), la randomisation a été arrêtée sur la base de ces résultats et les patients du bras LMB ont pu passer dans le bras MabThera.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées chez 328 patients randomisés (population en ITT) avec un suivi médian de 3,1 ans. L'analyse principale d'efficacité a indiqué un bénéfice en termes d'EFS pour MabThera associé à une chimiothérapie LMB par rapport à la chimiothérapie LMB seule. Les taux d'EFS sur 3 ans étaient de 82,3% (IC à 95%: 75,7%, 87,5%) pour la chimiothérapie seule (bras LMB; N = 164) avec 28 événements et de 93,9% (IC à 95%: 89,1%, 96,7%) pour MabThera plus chimiothérapie (bras R-LMB; N = 164) avec 10 événements; le HR ajusté selon le modèle de Cox était de 0,32 (IC à 90%: 0,17, 0,58) avec une valeur de p au test du log-rank unilatéral de 0,0006. L'analyse de régression de Cox a été ajustée en fonction du groupe national, de l'histologie et du groupe de traitement.

Au moment des analyses d'efficacité principales, les résultats du critère d'évaluation secondaire survie globale (OS) étaient les suivants: les taux d'OS à 3 ans étaient respectivement de 87,3% (IC à 95%: 81,2%, 91,6%) et de 95,1% (IC à 95%: 90,5%, 97,5%) dans les bras de traitement LMB et R-LMB, tandis que 20 décès ont été enregistrés dans le bras LMB et 8 dans le bras R-LMB (HR ajusté selon le modèle de Cox: 0,36 [IC à 95%: 0,16–0,81]).

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et l'innocuité de MabThera dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été attestées dans trois études multicentriques randomisées, contrôlées et menées en double insu.

L'étude 1 (WA17042) était une étude comparative de phase III menée en double insu chez 517 patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un ou plusieurs traitements par des anti-TNF ou n'ayant pas toléré de tels médicaments. Etaient éligibles pour cette étude des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active sévère conformément aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une réponse ACR20 après 24 semaines. Les patients ont reçu deux administrations de 1'000 mg de MabThera en perfusion i.v. à 15 jours d'intervalle, chacune des deux perfusions ayant été administrée après la perfusion de 100 mg de méthylprednisolone. Tous les patients ont reçu simultanément un traitement oral par le méthotrexate

Information professionnelle des médicaments à usage humain

(10-25 mg/semaine) ainsi que de la prednisone par voie orale à raison de 60 mg du 2^e au 7^e jour et 30 mg du 8^e au 14^e jour après la première perfusion.

Les patients ont été suivis au-delà de la 24^e semaine pour étudier les critères d'évaluation à long terme; à cet effet, on a aussi eu recours à une évaluation radiographique à la 56^e semaine. Durant cette période, les patients ont encore subi parfois d'autres cycles thérapeutiques avec MabThera suivant un plan expérimental en ouvert dans cette prolongation de l'étude.

L'étude 2 (WA17043) était une étude randomisée de phase II, contrôlée, multifactorielle (3 x 3) et menée en double insu avec double placebo, destinée à comparer deux posologies de rituximab (2x 1'000 mg et 2x 500 mg). MabThera a été administré, avec ou sans traitement par des glucocorticoïdes en perfusion (l'un des deux schémas thérapeutiques), en association avec des doses hebdomadaires de méthotrexate à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à un traitement préalable par au moins 1-5 DMARD autre(s) que le méthotrexate.

L'étude 3 (WA16291) était une étude contrôlée menée en double insu avec double placebo destinée à évaluer MabThera en monothérapie ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à un traitement préalable par un ou plusieurs DMARD.

Les patients témoins des trois études ont reçu une dose hebdomadaire de méthotrexate (10-25 mg par semaine).

Répercussions sur l'activité pathologique

Dans les trois études, l'administration de 2x 1'000 mg de rituximab a entraîné, par comparaison avec le traitement par le méthotrexate seul, une augmentation significative du nombre de patients ayant présenté une régression d'au moins 20% de leurs symptômes (score ACR) (voir ci-dessous, tableau 7). Le résultat thérapeutique a été comparable chez tous les patients, indépendamment du statut concernant le facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements préalables et de l'activité pathologique.

Une amélioration cliniquement et statistiquement significative a également été constatée pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR (articulations sensibles à la pression et tuméfiées, évaluation globale par le patient et le médecin, HAQ Disability Index Score, évaluation de la douleur et protéine C-réactive [mg/dl]).

Tableau 7: Comparaison de la réponse ACR après 24 semaines dans les différentes études (population en ITT)

	Réponse ACR	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2x 1'000 mg	Rituximab + MTX 2x 500 mg

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Etude 1 (WA17042)¹		n= 201 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 298 Patients FR-positifs et FR-négatifs	-
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) ³	-
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) ³	-
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) ³	-
Etude 2 (WA17043)²		n= 143 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 185 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 123 Patients FR-positifs
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) ⁴	68 (55%) ⁴
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) ⁴	40 (33%) ⁴
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) ⁴	16 (13%) ⁵
Etude 3 (WA16291)²		n= 40 Patients FR-positifs	n= 40 Patients FR-positifs	-
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) ⁵	-
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) ⁵	-
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) ⁵	-

¹ Réponse insuffisante à des anti-TNF

² Réponse insuffisante à un ou plusieurs DMARD

³ p<0,0001; ⁴ p<0,001; ⁵ p <0,05

FR = facteur rhumatoïde

Dans l'étude 3 (WA16291), l'efficacité de MabThera en monothérapie a été évaluée dans un groupe thérapeutique supplémentaire. Une réponse ACR20 a été observée chez 65% des patients de ce groupe, contre 38% des patients sous méthotrexate seul (p= 0,025).

Chez les patients traités par MabThera, le DAS 28, mesurant l'activité pathologique, a baissé significativement plus que chez les patients ayant été traités par le méthotrexate seul. Le nombre de patients présentant une réponse EULAR modérée à bonne était significativement plus élevé dans le groupe sous MabThera que dans le groupe sous méthotrexate seul (voir ci-dessous, tableau 8).

Tableau 8: Comparaison des réponses DAS et EULAR après 24 semaines dans les différentes études (population en ITT)

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2x 1'000 mg	Rituximab + MTX 2x 500 mg
Etude 1 (WA17042)¹	n= 201 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 298 Patients FR-positifs et FR-négatifs	-
Modification du DAS28 [valeur moyenne (écart type)]	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*	-
Réponse EULAR (%)			-
Aucune	78%	35%	-
Modérée	20%	50%*	-
Bonne	2%	15%	-
Etude 2 (WA17043)²	n= 143 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 185 Patients FR-positifs et FR-négatifs	n= 123 Patients FR-positifs
Modification moyenne du DAS28 (écart type)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)	-1,9 (1,4)
Réponse EULAR			-
Aucune	61%	37%	28%
Modérée	35%	40%	59%
Bonne	4%	23%	14%
Etude 3 (WA16291)²	n= 40 Patients FR-positifs	n= 40 Patients FR-positifs	-
Modification du DAS [valeur moyenne (écart type)]	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)	-
Réponse EULAR			-
Aucune	50%	18%	-
Modérée	45%	63%	-
Bonne	5%	20%	-

¹ Réponse insuffisante à des anti-TNF

² Réponse insuffisante à un ou plusieurs DMARD

* p <0,0001; valeurs de p non calculées pour les études 2 et 3

FR = facteur rhumatoïde

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Réponse mesurée radiologiquement

Dans l'étude WA17042 dans laquelle des patients ayant présenté une réponse inadéquate aux TNF (TNF-IR) ont été traités par une association de MabThera et de méthotrexate, les patients du groupe MabThera + méthotrexate ont montré, à la 56^e semaine, une progression radiologique nettement plus faible que les patients du groupe qui n'a reçu que du méthotrexate. De plus, la proportion des patients n'ayant pas enregistré de progression de l'érosion jusqu'à la 56^e semaine a été plus forte chez les patients traités par MabThera (voir ci-dessous, tableau 9).

Une inhibition du taux de progression des lésions articulaires a également été observée dans le suivi à long terme. Dans l'étude WA17042, l'examen radiologique à 2 ans a montré une diminution significative de la progression des lésions articulaires structurelles chez les patients sous MabThera (2x 1'000 mg) + méthotrexate par rapport aux patients sous méthotrexate seul et une proportion significativement plus élevée de patients sans nouvelle progression des lésions articulaires au cours des 2 ans.

Tableau 9: Résultats radiologiques à 1 an dans l'étude WA17042 (population mITT)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2x 1'000 mg)
Etude WA17042 (TNF-IR)	(n= 184)	(n= 273)
Modification moyenne par rapport au début du traitement		
Score Sharp total modifié	2,31	1,00
Score d'érosion	1,32	0,59
Score du rétrécissement de l'interligne articulaire	0,99	0,41
Proportion de patients sans modifications radiologiques	46%	53%
Proportion de patients sans modifications érosives	52%	61%

Répercussions sur la qualité de vie

Une amélioration de tous les résultats issus d'évaluations par les patients (questionnaires HAQ-DI, FACIT-F et SF-36; voir ci-dessous, tableaux 10 et 11) a été constatée sous MabThera. Par comparaison avec les patients sous méthotrexate seul, une diminution significative de l'indice fonctionnel (HAQ-DI) et de l'indice de fatigue (FACIT-F) ainsi qu'une amélioration dans les catégories Santé physique et Santé mentale du questionnaire SF-36 ont été observées chez les patients traités par MabThera.

Tableau 10: Questionnaire relatif à la santé SF-36 (Short Form Health Survey): amélioration moyenne entre le début de l'étude et la 24^e semaine, par catégorie

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	Etude 1 (WA17042)		Etude 2 (WA17043)	
	Placebo + MTX n= 197	Rituximab + MTX n= 294	Placebo + MTX n= 141	Rituximab + MTX n= 178
Santé mentale				
Modification moyenne (écart type)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)	1,8 (8,0)	3,2 (11,2)
Valeur de p*	0,0002			
Amélioration	40 (20%)	111 (38%)	29 (21%)	60 (34%)
Aucune modification	128 (65%)	144 (49%)	99 (70%)	90 (51%)
Dégradation	29 (15%)	39 (13%)	13 (9%)	28 (16%)
Valeur de p*	0,0015			
Santé physique				
Modification moyenne (écart type)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)	1,96 (6,3)	6,1 (8,2)
Valeur de p*	<0,0001			
Amélioration	25 (13%)	141 (48%)	37 (26%)	88 (49%)
Aucune modification	158 (80%)	136 (46%)	92 (65%)	81 (46%)
Dégradation	14 (7%)	17 (6%)	12 (9%)	9 (5%)
Valeur de p*	<0,0001			

* Les données de l'étude 2 (WA17043) n'ont été soumises à aucun test

Catégorie «modification de la santé mentale»: modification >6,33 = amélioration;

-6,33 < = modification <6,33 = aucune modification; modification <-6,33 = dégradation

Catégorie «modification de la santé physique»: modification >5,42 = amélioration;

-5,42 < = modification <5,42 = aucune modification; modification <-5,42 = dégradation

Tableau 11: Réponse HAQ et FACIT-F à la 24^e semaine dans l'étude 1 (WA17042)

Réponse à la 24 ^e semaine: modification par rapport à la valeur initiale	Placebo + MTX ¹ n= 201 Valeur moyenne (écart type)	Rituximab + MTX ¹ n= 298 Valeur moyenne (écart type)	Valeur de p
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

¹ Méthotrexate

² Health assessment questionnaire (HAQ)

³ Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT-F)

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Après 24 semaines, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative de l'indice HAQ-DI (définie comme une diminution de la valeur totale $>0,25$ pour un patient donné) était plus important dans le groupe sous MabThera que dans le groupe sous méthotrexate seul, et ce dans les trois études.

Valeurs biologiques

Dans le cadre d'études cliniques, la recherche d'anticorps HACA s'est avérée positive chez 10% environ des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'apparition de HACA chez ces patients n'a été associée ni à une dégradation clinique ni à une augmentation du risque de réactions à des perfusions ultérieures. L'apparition de HACA pourrait s'accompagner de RLP plus fortes ou de réactions allergiques après la deuxième perfusion des cycles suivants. On n'a que rarement observé d'absence de déplétion en cellules B après d'autres cycles de traitement.

Dans l'une des études, la recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) s'est avérée négative au 1^{er} jour et positive à la 16^e et/ou 24^e semaine chez 15 patients sur 308 (4,8%) traités par MabThera et 8 patients sur 209 (3,8%) traités par le méthotrexate seul. Le profil d'effets indésirables chez ces patients n'a fourni aucun indice relatif au développement d'une nouvelle maladie auto-immune.

Dans les trois études, une nette baisse du taux de facteurs rhumatoïdes a été observée chez des patients FR-positifs après traitement par MabThera (plage de valeurs: 45-64%).

Après traitement par MabThera, le taux plasmatique global d'immunoglobulines, le taux global de lymphocytes et le taux de leucocytes sont généralement restés dans la plage de valeurs normales, à l'exception d'une baisse transitoire du taux de leucocytes au cours des quatre premières semaines suivant le traitement. Le taux d'anticorps IgG spécifiques contre les oreillons, la rubéole, la varicelle, l'anatoxine tétanique, la grippe et *Streptococcus pneumoniae* sont restés stables pendant 24 semaines après traitement par MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'effet de MabThera sur divers biomarqueurs a été étudié chez des patients inclus dans l'étude 3 (WA16291). Cette étude partielle a évalué l'influence d'un cycle unique de MabThera sur la concentration de marqueurs biochimiques, parmi lesquels des marqueurs inflammatoires (interleukine 6, protéine C-réactive, protéine amyloïde A sérique et isotypes A8 et A9 de la protéine S100), des autoanticorps (FR et anticorps anti-peptide citrulliné cyclique) et des marqueurs de la production d'immunoglobuline et du remodelage osseux [ostéocalcine et propeptide N-terminal du collagène de type 1 (P1NP)]. Le traitement par MabThera – tant la monothérapie que le traitement associé avec le méthotrexate ou le cyclophosphamide – a entraîné, par rapport au méthotrexate seul, une baisse significative de la concentration des marqueurs inflammatoires au cours des 24 premières semaines de suivi. La concentration des marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine et P1NP) a significativement augmenté dans les groupes sous MabThera par comparaison avec les patients ayant reçu uniquement le méthotrexate.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Étude avec une durée de perfusion raccourcie, de 2 heures, lors de la deuxième perfusion et des perfusions suivantes

Dans une étude multicentrique, ouverte, à un bras, 351 patients atteints de PR active modérée à sévère qui avaient présenté une réponse insuffisante à au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale et avaient été traités par le méthotrexate, ont reçu 2 cycles d'un traitement par MabThera. Des patients naïfs de MabThera (n=306) et des patients ayant déjà reçu un traitement par MabThera (n = 45) étaient éligibles pour cette étude.

Les patients ont reçu 2 cycles de MabThera comportant chacun 2x 1'000 mg + méthotrexate, le premier cycle a été administré aux jours 1 et 15 et le second cycle six mois plus tard, aux jours 168 et 182. La première perfusion du premier cycle (perfusion le jour 1) a été administrée durant 4,25 heures (255 minutes). La deuxième perfusion du premier cycle (perfusion le jour 15) ainsi que les deux perfusions du deuxième cycle (perfusions les jours 168 et 182) ont été administrées sur une période de 2 heures. Les patients ayant développé une RLP grave lors d'une perfusion ont été exclus de l'étude.

L'objection principal de l'étude était d'évaluer la sécurité lors de l'administration de la deuxième perfusion (perfusion le jour 15) sur une période de 2 heures (120 minutes).

L'incidence, le type et le degré de sévérité des RLP ont correspondu à ceux déjà observés par le passé lors d'infusions de plus longue durée. Aucune RLP grave n'a été observée. Il n'existe aucune comparaison directe avec la perfusion de 3 heures et 15 minutes. Sur les 337 patients qui ont reçu la perfusion le jour 15 de l'étude, 10 patients n'ayant pas présenté de réaction lors de la première perfusion ont néanmoins présenté des RLP (érythème, frissons, nausées, céphalées, paresthésie) de grade 1 ou 2 lors de la perfusion le jour 15. Un de ces patients a interrompu l'étude en raison de la RLP (urticaire de grade 2).

Vascularite associée aux ANCA sévère active (GPA et PAM) chez les patients adultes

En tout, 197 patients atteints de vascularite associée aux ANCA (AAV) sévère active ont été inclus dans une étude multicentrique contrôlée contre principe actif randomisée en double aveugle de non infériorité et traités. Chez ces patients âgés de 15 ans ou plus, le diagnostic était soit celui d'une granulomatose avec polyangéite, aussi appelée granulomatose de Wegener, sévère active (75% des patients), soit celui d'une polyangéite microscopique (24% des patients) d'après les critères de la conférence de consensus de Chapel-Hill (chez 1% des patients le type de vascularite associée aux ANCA n'était pas connu).

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 et ont été traités soit par du cyclophosphamide oral (2 mg/kg de poids corporel/jour) tous les jours pendant 3 à 6 mois puis par de l'azathioprine, soit par de MabThera (375 mg/m²) une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients des deux bras de l'étude ont reçu une thérapie pulsée par 1'000 mg de méthylprednisolone (ou un autre glucocorticoïde à une posologie équivalente) chaque jour pendant 1 à 3 jours puis de la prednisone

Information professionnelle des médicaments à usage humain

orale (1 mg/kg de poids corporel/jour, au maximum 80 mg/jour). Après diminution progressive de la dose, la prednisone devait être arrêtée au cours des 6 mois suivant le début du traitement à l'étude.

Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'une rémission complète après 6 mois, définie comme un score de Birmingham d'activité de la vascularite pour la granulomatose de Wegener (BVAS/WG) de 0 avec corticothérapie arrêtée. La limite prédéfinie de la non-infériorité de la différence entre traitements était de 20%. L'étude a mis en évidence une efficacité au moins équivalente (non-infériorité) de MabThera par rapport au cyclophosphamide en ce qui concerne la rémission complète après 6 mois (voir ci-dessous, tableau 12). Sur la base de données de contrôles historiques, le taux de rémission complète dans le bras MabThera était significativement plus élevé que le taux de rémission complète estimé chez les patients avec vascularite associée aux ANCA sévère n'ayant pas été traités ou ayant uniquement été traités par des glucocorticoïdes.

Le traitement s'est avéré efficace, et ce aussi bien chez les patients avec vascularite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée que chez les patients avec maladie récidivante.

Tableau 12: Proportion de patients parvenus à une rémission complète après 6 mois (population en intention-to-treat)

	MabThera (N= 99)	Cyclophosphamide (N= 98)	Différence entre les traitements (MabThera – cyclophosphamide)
Taux	63,6%	53,1%	10,6%
IC 95,1%	(54,1%, 73,2%)	(43,1%, 63,0%)	(-3,2%, 24,3%)

Dans l'étude RAVE, les patients du groupe MabThera n'avaient pas bénéficié d'un traitement d'entretien, alors que les patients du groupe cyclophosphamide avaient reçu un traitement d'entretien par de l'azathioprine après induction de la rémission. La persistance de l'efficacité au cours de l'étude RAVE a été évaluée après 12 et 18 mois; les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la rémission complète après 12 et 18 mois. Dans le groupe MabThera, 44% des patients étaient en rémission complète après 6 et 12 mois et 38% après 6, 12 et 18 mois. Parmi les patients traités par cyclophosphamide (suivi par de l'azathioprine), 38% étaient en rémission complète après 6 et 12 mois et 31% après 6, 12 et 18 mois.

Vascularite associée aux ANCA sévère active (GPA et PAM) chez les patients pédiatriques

L'étude WA25615 (PePRS) était une étude multicentrique, en ouvert, à un bras, non contrôlée portant sur 25 patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM sévère active. L'âge médian des patients de cette étude était de 14 ans (fourchette: 6 – 17 ans) et la majorité des patients (20/25 [80%]) était de sexe féminin. Au total, 19 patients (76%) étaient atteints de GPA et 6 (24%) de MPA au début du traitement. À l'inclusion, 18 patients (72%) étaient nouvellement diagnostiqués (13 GPA et 5 MPA) et 7 patients présentaient une maladie récidivante (6 GPA et 1 MPA).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

La conception de l'étude reposait sur une phase initiale d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi d'au moins 18 mois, pouvant durer jusqu'à 54 mois au total (4,5 ans). Avant la première perfusion i.v. de MabThera, les patients ont reçu au moins 3 doses de méthylprednisolone par voie i.v. (30 mg/kg/jour, sans dépasser 1 g/jour). En cas d'indication clinique, des doses quotidiennes supplémentaires (jusqu'à trois) de méthylprednisolone par voie i.v. ont pu être administrées. Le schéma d'induction de la rémission se composait de quatre perfusions i.v. de MabThera, une fois par semaine, à une dose de 375 mg/m² de surface corporelle, aux jours 1, 8, 15 et 22 de l'étude en association avec de la prednisolone ou de la prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg/jour (max. 60 mg/jour), progressivement diminuée à 0,2 mg/kg/jour (max. 10 mg/jour) jusqu'au mois 6. Après la phase d'induction de la rémission, les patients pouvaient, dès le mois 6 et à la discrétion de l'investigateur, recevoir des perfusions ultérieures de MabThera afin d'atteindre une rémission selon le score PVAS (Pediatric Vasculitis Activity Score) et de contrôler l'activité de la maladie (y compris progression de la maladie ou poussées) ou d'atteindre une première rémission.

Chez les 25 patients, toutes les perfusions i.v. de la phase d'induction de la rémission de 6 mois ont été administrées. Au total, 24 patients sur 25 ont été suivis pendant au moins 18 mois.

Cette étude visait à évaluer la sécurité, les paramètres PK et l'efficacité de MabThera chez des patients pédiatriques atteints de GPA et de PAM (âgés de ≥ 2 à < 18 ans). L'analyse d'efficacité était exploratoire et a été évaluée à l'aide du score Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) (tableau 13).

Dose cumulative de glucocorticoïdes (voie i.v. et orale) jusqu'au mois 6:

Dans l'étude WA25615, 24 patients sur 25 (96%) ont atteint une diminution progressive de la dose de glucocorticoïdes par voie orale à 0,2 mg/kg/jour (maximum 10 mg/jour) au mois 6, conformément au schéma de diminution défini dans le protocole.

Une diminution de l'utilisation médiane totale de glucocorticoïdes par voie orale a été observée de la semaine 1 (médiane = dose de 45 mg d'un équivalent de prednisone [IQR: 35 – 60]) au mois 6 (médiane = 7,5 mg [IQR: 4 – 10]), puis s'est maintenue jusqu'au mois 12 (médiane = 5 mg [IQR: 2 – 10]) et au mois 18 (médiane = 5 mg [IQR: 1 – 5]).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Traitement de suivi

Le traitement de suivi n'a pas été spécifiquement défini dans l'étude, mais était basé sur l'évaluation clinique et le jugement de l'investigateur et est donc hétérogène.

Tableau 13: Étude WA25615 (PePRS) – rémission selon le score PVAS aux mois 1, 2, 4, 6, 12 et 18

Visite de l'étude	Nombre de patients répondeurs, en rémission selon le score PVAS* (taux de réponse [%]) n = 25	IC à 95% ^a
Mois 1	0	0,0%, 13,7%
Mois 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Mois 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Mois 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Mois 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Mois 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
* Score PVAS de 0 et diminution progressive des glucocorticoïdes à 0,2 mg/kg/jour (maximum 10 mg/jour) au moment de l'évaluation. ^a les résultats d'efficacité sont exploratoires et aucun test statistique formel n'a été effectué pour ces critères d'évaluation. Le traitement par MabThera (375 mg/m² x 4 perfusions) était identique pour tous les patients jusqu'au mois 6. Le traitement de suivi après le mois 6 était à la discrétion de l'investigateur.		

Pemphigus vulgaris chez les adultes

Étude 1 sur le PV (étude ML22196)

L'efficacité et la sécurité de MabThera en association avec un traitement de courte durée et à faible dose par des glucocorticoïdes (prednisone) ont été évaluées chez des patients atteints de pemphigus modéré à sévère nouvellement diagnostiqué (74 pemphigus vulgaris [PV] et 16 pemphigus foliaceus [PF]) dans cette étude randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert.

Les patients avaient entre 19 et 79 ans et n'avaient jamais été traités pour le pemphigus. Dans la population atteinte de PV, 5 (13%) patients du groupe Mabthera et 3 (8%) patients du groupe recevant la posologie standard de prednisone présentaient une maladie modérée. En outre, 33 (87%) patients du groupe Mabthera et 33 (92%) patients du groupe recevant la posologie standard de prednisone présentaient une maladie sévère (selon les critères de Harman).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les patients ont été stratifiés en fonction de la gravité de leur maladie à l'inclusion (modérée ou sévère) et randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par MabThera, par prednisone à faible dose ou par la posologie standard de prednisone. Les patients randomisés dans le groupe MabThera ont reçu une perfusion intraveineuse initiale de 1'000 mg de MabThera le jour 1 de l'étude, en association avec 0,5 mg/kg/jour de prednisone par voie orale diminué progressivement sur 3 mois en cas de maladie modérée, ou en association avec 1 mg/kg/jour de prednisone par voie orale diminué progressivement sur 6 mois en cas de maladie sévère. La deuxième perfusion intraveineuse de 1'000 mg de MabThera a eu lieu le jour 15 de l'étude. Des perfusions d'entretien de 500 mg de MabThera ont été administrées aux mois 12 et 18. Les patients randomisés dans le groupe recevant la posologie standard de prednisone ont reçu une dose initiale de 1 mg/kg/jour de prednisone par voie orale, diminuée progressivement sur 12 mois, en cas de maladie modérée, ou de 1,5 mg/kg/jour de prednisone par voie orale, diminuée progressivement sur 18 mois, en cas de maladie sévère. Les patients du groupe MabThera qui ont souffert d'une récurrence ont pu recevoir une perfusion supplémentaire de 1'000 mg de MabThera en association avec une nouvelle dose ou une dose plus élevée de prednisone. Les perfusions d'entretien et les perfusions en cas de récurrence ont été administrées au plus tôt 16 semaines après la perfusion précédente.

L'objectif principal de l'étude était une rémission complète (épithélialisation complète et absence de lésions nouvelles et/ou existantes) au mois 24 sans utilisation d'un traitement par prednisone pendant une durée d'au moins deux mois (CRoff pendant ≥ 2 mois).

Résultats de l'étude 1 sur le PV

L'étude a montré une supériorité statistiquement significative de MabThera et de la prednisone à faible dose par rapport à une posologie standard de prednisone pour atteindre une CRoff ≥ 2 mois au mois 24 chez des patients atteints de PV (voir tableau 14).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Tableau 14: Pourcentage de patients atteints de PV ayant obtenu une rémission complète sans traitement par corticostéroïdes pendant deux mois ou plus au mois 24 (population en intention de traiter - PV)

	Rituximab + prednisone n = 38	Prednisone n = 36	Valeur de p ^a	IC à 95% ^b
Nombre de patients répondeurs (taux de réponse [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a La valeur de p résulte du test de Fisher avec correction moyenne de p				
^b L'intervalle de confiance à 95% est un intervalle de Newcombe corrigé				

Étude 2 sur le PV (étude WA29330)

Dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, à double placebo, à comparateur actif, l'efficacité et la sécurité de MabThera ont été comparées à celles du mycophénolate mofétil (MMF) chez des patients atteints de PV modéré à sévère, recevant 60 – 120 mg/jour de prednisone par voie orale ou équivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/jour) à l'inclusion dans l'étude. Les patients disposaient d'un diagnostic confirmé de PV au cours des 24 mois précédents et d'une preuve de maladie modérée à sévère (définie par un score global d'activité PDAI [Pemphigus-Disease-Area-Index] ≥ 15). 135 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par MabThera 1'000 mg le jour 1, le jour 15, la semaine 24 et la semaine 26 ou par MMF oral 2 g/jour pendant 52 semaines, en association avec 60 ou 80 mg de prednisone orale, en vue de diminuer progressivement la dose à 0 mg/jour de prednisone d'ici la semaine 24.

L'objectif d'efficacité principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de MabThera vs MMF en termes d'obtention d'une rémission complète durable à la semaine 52. Celle-ci était définie comme la guérison des lésions sans apparition de nouvelles lésions actives (score d'activité PDAI de 0) sans utilisation de corticostéroïdes, et le maintien de cette réponse pendant au moins 16 semaines consécutives pendant la période de traitement de 52 semaines.

Résultats de l'étude 2 sur le PV

L'étude a montré la supériorité de MabThera vs MMF en association avec une diminution progressive de l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale, pour atteindre une rémission complète chez les patients PV sans utilisation de corticostéroïdes pendant ≥ 16 semaines à la semaine 52 (tableau 15). La majorité des patients de la population mITT étaient nouvellement diagnostiqués (74%) et 26% des

Information professionnelle des médicaments à usage humain

patients avaient une maladie préexistante et avaient reçu un traitement préalable correspondant (durée de la maladie ≥ 6 mois).

Tableau 15: Pourcentage de patients atteints de PV ayant obtenu une rémission complète durable sans corticothérapie pendant ≥ 16 semaines à la semaine 52 (population en intention de traiter modifiée)

	MabThera (n = 62)	MMF (n = 63)	Différence (IC à 95%)	Valeur de p
Nombre de patients répondeurs (taux de réponse [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	<0,0001
Patients nouvellement diagnostiqués	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Patients avec maladie préexistante	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mycophénolate mofétil. IC = intervalle de confiance. Patients nouvellement diagnostiqués = durée de la maladie < 6 mois ou absence de traitement préalable du PV. Patients avec maladie préexistante = durée de la maladie ≥ 6 mois et traitement préalable du PV. Le test de Cochran-Mantel-Haenszel est utilisé pour la valeur de p.				

Pharmacocinétique

Absorption

MabThera est administré par voie intraveineuse.

Distribution

La $C_{\max}$ moyenne après la quatrième perfusion de 375 mg/m² était de 486 µg/ml (de 77,5 à 996,6 µg/ml). Après deux administrations de MabThera par voie intraveineuse à deux semaines d'intervalle, à raison de 500 ou 1'000 mg par administration, les valeurs suivantes ont été mesurées: concentration maximale moyenne ($C_{\max}$): respectivement 183 µg/ml (plage de valeurs: 81,8-279 µg/ml) et 370 µg/ml (212-637 µg/ml).

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était d'env. 4,6 l (intervalle de 1,7 à 7,51 l).

Métabolisme

Comme toutes les protéines, le rituximab est dégradé dans le foie.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Élimination

Comme toutes les protéines, le rituximab est dégradé dans le foie. La demi-vie d'élimination terminale moyenne estimée du rituximab est de 20,8 à 24 jours (entre 6,1 et 52 jours). La masse tumorale influe sur la clairance spécifique.

Cinétique pour certains groupes de patients

Ni l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique et l'état général selon l'OMS n'ont eu d'influence sur la pharmacocinétique du rituximab.

Patients pédiatriques

Les caractéristiques PK de MabThera chez les patients pédiatriques étaient comparables à celles observées chez les patients adultes.

Troubles de la fonction hépatique/Troubles de la fonction rénale

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Données précliniques

L'association de MabThera avec le méthotrexate n'a pas fait l'objet d'études précliniques.

Génotoxicité/Carcinogénicité

La génotoxicité et la cancérogénicité de MabThera n'ont pas été étudiées.

Toxicité sur la reproduction

Des études de toxicité sur le développement du rituximab ont été menées chez des macaques de Java femelles. Celles-ci ont reçu des doses allant jusqu'à 100 mg par kg de poids corporel (traitement du 20^e au 50^e jour de gestation). Ces études n'ont fait état d'aucune toxicité fœtale due au rituximab. Une déplétion en cellules B dose-dépendante due au médicament a néanmoins été observée dans les organes lymphatiques des fœtus. Cette déplétion s'est maintenue après la naissance et a été associée à une diminution du taux d'IgG chez les nouveau-nés concernés. Chez ces animaux, les taux de cellules B se sont normalisés au cours des 6 mois qui ont suivi la naissance et n'ont pas influé sur la réaction sur l'immunisation. Le rituximab a été détecté dans le lait de guenons allaitantes.

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer les effets du rituximab sur la fertilité. Lors d'études générales de toxicité chez le singe cynomolgus, aucun effet nocif sur les organes reproducteurs des animaux mâles ou femelles n'a été observé.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre MabThera et les poches ou tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou polyéthylène.

MabThera ne peut être mélangé qu'aux médicaments figurant sous «Remarques concernant la manipulation».

Influence sur les méthodes de diagnostic

D'éventuelles répercussions sur la vaccination ou sur des méthodes diagnostiques reposant sur la mise en évidence d'anticorps n'ont jusqu'à présent pas été étudiées.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Stabilité après ouverture

La solution de MabThera pour perfusion préparée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% est physiquement et chimiquement stable pendant 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 24 heures supplémentaires à une température ≤ 30 °C. La solution de MabThera pour perfusion préparée dans une solution de D-glucose à 5% est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante.

La solution de perfusion prête à l'emploi devrait être utilisée, pour des raisons microbiologiques, immédiatement après dilution. Si cela s'avère impossible, le délai avant utilisation et les conditions de conservation depuis le moment de la dilution jusqu'à l'administration sont placés sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas être supérieurs à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, hormis si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver les flacons au réfrigérateur (2-8 °C). Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière. Conserver le médicament hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

MabThera est un liquide clair, incolore, présenté en flacons exempts de pyrogènes, d'agents conservateurs et à usage unique.

Utiliser des seringues et des aiguilles stériles pour la préparation de MabThera. La quantité nécessaire de MabThera doit être prélevée dans des conditions d'asepsie et diluée à une

Information professionnelle des médicaments à usage humain

concentration calculée de 1 à 4 mg/ml dans une poche pour perfusion contenant un soluté aqueux de chlorure de sodium à 0,9% ou un soluté glucosé aqueux à 5%, stérile et exempt de pyrogènes. Pour la préparation du mélange, retourner la poche avec précaution afin d'éviter la formation de mousse. Etant donné que le médicament ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens ni de substances bactériostatiques, il faut travailler dans des conditions stériles. Les substances médicamenteuses à usage parentéral doivent être visuellement contrôlées en vue de déceler la présence éventuelle de particules ou un changement de coloration.

A l'issue du traitement ou après la date de péremption du médicament, les restes de produit non utilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Présentation

Flacon contenant 10 ml de solution à diluer pour perfusion (10 mg/ml): 2 [A]

Flacon contenant 50 ml de solution à diluer pour perfusion (10 mg/ml): 1 [A]

Ceci est un médicament

Un médicament est un produit qui influe sur la santé. Tout écart par rapport aux instructions peut être potentiellement dangereux.

Respectez scrupuleusement l'ordonnance du médecin, le mode d'administration et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.

Le médecin et le pharmacien sont des experts médicaux, qui connaissent les bénéfices et les risques.

N'arrêtez pas de vous-même le traitement qui vous a été prescrit.

Ne reprenez pas une ancienne ordonnance sans consulter votre médecin au préalable.

Médicament : tenir hors de la portée des enfants.

Mise à jour de l'information Octobre 2023

Fabriqué pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse, par

- F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse
- Roche Diagnostics SARL, Mannheim, Allemagne
- Genentech Inc., Hillsboro, Oregon, Etats-Unis

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Le site de production enregistré sur le plan local, et à partir duquel le produit est importé, est indiqué sur l'emballage extérieur.