

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

*Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
chez les patients traités par rituximab (MabThera®) pour des maladies auto-immunes,
dont la polyarthrite rhumatoïde*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Roche souhaite vous informer des données de pharmacovigilance concernant les cas de LEMP rapportés sous MabThera®.

MabThera® (rituximab) est un anticorps monoclonal (immunoglobuline glycosylée) indiqué :

• **Dans le traitement du lymphome non-hodgkinien (LNH) :**

- patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
- en association à une chimiothérapie chez les patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
- en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MabThera®.
- en association à une chimiothérapie "CHOP" chez les patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

• **Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :** en association au méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).

MabThera® n'est pas indiqué dans le traitement d'autres maladies auto-immunes.

Résumé

En juin 2008, un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale a été rapporté chez une patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde, dans le cadre d'une étude clinique d'extension de tolérance à long terme.

Le cas est survenu 18 mois après la dernière perfusion de MabThera® et présente un facteur de confusion dans la mesure où la patiente a reçu une chimiothérapie pour un cancer oropharyngé.

Informations complémentaires sur les cas de LEMP

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie rare, évolutive, qui entraîne une démyélinisation du système nerveux central conduisant généralement au décès ou à une invalidité importante. La LEMP est déclenchée par l'activation du virus JC, un polyomavirus présent sous forme latente dans l'organisme de près de 80 % des adultes sains. Habituellement, l'infection par le virus JC demeure latente et n'entraîne une LEMP que chez des patients immunodéprimés. A ce jour, les facteurs conduisant à l'activation du virus JC ne sont pas complètement connus.

Cinq cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités pour des maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé (2), vascularite (1), granulomatose de Wegener (1) et polyarthrite rhumatoïde (1).

MabThera® est utilisé depuis plus de 10 ans dans le traitement du lymphome non-hodgkinien et d'autres cancers hématologiques et environ 1,5 million de patients ont été exposés à MabThera® depuis son autorisation de mise sur le marché. Au 29 juillet 2008, 76 cas de LEMP suspectée ou confirmée ont été enregistrés, dans la base de données globale de pharmacovigilance, chez des patients traités par MabThera® dans des indications validées ou non par l'AMM (69 cas dans des indications d'oncologie, 1 cas dans une indication hématologique (anémie hémolytique auto-immune), 5 cas dans les maladies auto-immunes et 1 cas dans une indication inconnue).

Informations complémentaires sur les recommandations aux professionnels de santé

Les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'apparition des premiers signes et symptômes évocateurs d'une LEMP. Ceux-ci incluent des troubles de la vision, des troubles moteurs, une atteinte cognitive généralement associée à une maladresse, une cécité, une faiblesse importante telle qu'une hémiparésie et des modifications du comportement. Les signes additionnels sont des déficits sensoriels, des vertiges et des crises convulsives.

Si un patient développe ces symptômes, le traitement par MabThera® doit être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu.

Le médecin doit examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes correspondent à des troubles neurologiques, et si tel est le cas, il doit déterminer si ces symptômes sont évocateurs d'une LEMP. En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM, une ponction lombaire afin de doser l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés, doivent être envisagés.

Chez les patients qui développent une LEMP, le traitement par MabThera® doit être arrêté et les traitements immunosuppresseurs associés doivent être réduits ou arrêtés. A ce jour, aucune mesure préventive ni aucun traitement n'ont montré d'efficacité certaine dans la LEMP.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de MabThera®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : **01 46 40 51 91**.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N°116201 – Section B

Dr Jérôme d'Enfert
Directeur Médical

MABTHERA® 100 mg (10 mg/ml) - MABTHERA® 500 mg (10 mg/ml), solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION :** Chaque solution contient 10 mg/ml de rituximab. MabThera 100 mg : chaque flacon à usage unique contient 100 mg de rituximab. MabThera 500 mg : chaque flacon à usage unique contient 500 mg de rituximab. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin / humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virale spécifique. **Excipients :** Citrate de sodium, polysorbate 80, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. Liquide limpide et incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Lymphomes non-hodgkiniens (LNH) :** MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MabThera. MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif (Voir Propriétés Pharmacodynamiques pour plus d'informations). **Polyarthrite rhumatoïde :** MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les perfusions de MabThera doivent être administrées sous étroite surveillance d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles. **Posologie : Lymphomes non-hodgkiniens :** Une prémédication par glucocorticoïdes doit être envisagée si MabThera n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien. **Première perfusion :** Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. **Perfusions ultérieures :** Lors des perfusions ultérieures de MabThera, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. **Ajustement posologique pendant le traitement :** Aucune réduction de la dose de MabThera n'est recommandée. Lorsque MabThera est associé à une chimiothérapie, la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel. **Lymphome folliculaire non-hodgkinien : Association de traitement :** La posologie de MabThera en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures. MabThera doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié. **Traitement d'entretien / monothérapie :** La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens en rechute ou réfractaires ayant répondu à un traitement d'induction par chimiothérapie, avec ou sans MabThera, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. La posologie de MabThera recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction de patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par MabThera en monothérapie chez des patients en rechute ou réfractaires qui avaient répondu à un traitement antérieur par MabThera en monothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines (voir Propriétés pharmacodynamiques). **Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :** MabThera doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole "CHOP". La tolérance et l'efficacité de MabThera n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B. **Polyarthrite rhumatoïde :** Un traitement par MabThera est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg. La posologie recommandée de MabThera est de 1 000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle. L'activité de la maladie doit être régulièrement surveillée. Les données cliniques d'efficacité et de tolérance relatives au retraitement par MabThera sont limitées. Dans une petite cohorte, environ 600 patients présentant des signes d'activité de leur maladie ont été retraités 6 à 12 mois après le traitement précédent. Ces patients ont reçu 2 à 5 traitements par MabThera (voir Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques). Certains patients ont développé des anticorps humains anti-chimériques (HACA) après les deux premières perfusions de MabThera (voir Propriétés pharmacodynamiques). La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs. Chez un patient présentant des HACA, un échec de déplétion lymphocytaire B a été observé après plusieurs traitements. Par conséquent, le rapport bénéfice / risque du traitement par MabThera doit être soigneusement évalué avant le retraitement. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines. Il est possible de poursuivre un traitement par glucocorticoïdes, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou analgésiques, pendant un traitement par MabThera. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant MabThera pour diminuer la fréquence et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion (voir Mode d'administration). **Première perfusion de chaque traitement :** Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. **Deuxième perfusion de chaque traitement :** La vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. **Populations particulières : Utilisation chez l'enfant :** en raison de l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité, l'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent. **Patients âgés :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans). **Mode d'administration :** La solution de MabThera préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus. Une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphenhydramine, doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de MabThera. La prémédication par glucocorticoïde doit également être envisagée (voir Posologie). Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez les patients qui développent des signes évidents de réaction grave, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, il faudra pratiquer des examens biologiques appropriés pour mettre en évidence un syndrome de lyse tumorale et une radiographie thoracique pour détecter un infiltrat pulmonaire. Chez tous les patients, la perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes et avant normalisation des résultats biologiques et des clichés pulmonaires. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. Si des réactions indésirables graves surviennent de nouveau, l'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé au cas par cas. Des réactions légères ou modérées liées à la perfusion (voir Effets indésirables) répondent habituellement à une réduction de la

vitesse de la perfusion. Celle-ci peut être augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes. **CONTRE-INDICATIONS : Contre-indications d'utilisation dans les lymphomes non-hodgkiniens :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines. **Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines. Infections sévères évolutives (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Lymphomes non-hodgkiniens :** Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9/l$) de cellules malignes circulantes pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et ne devront donc être traités qu'en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et avec une très grande prudence. Ces patients doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion. **Le syndrome grave de relargage de cytokines** est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), évocateurs entre autre d'un **syndrome de lyse tumorale**, et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée par des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire visible sur une radio thoracique. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou ceux avec un infiltrat pulmonaire tumoral seraient peut-être plus susceptibles de présenter des résultats moins favorables et doivent être traités avec une plus grande prudence. Chez les patients développant un syndrome grave de relargage de cytokines, la perfusion devra être arrêtée immédiatement (voir Posologie et mode d'administration) et un traitement symptomatique drastique devra être instauré. Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que le syndrome de lyse tumorale et l'infiltrat pulmonaire aient disparu ou aient été écartés. Les patients de nouveau traités après disparition des signes et des symptômes ont rarement présenté un nouveau syndrome grave de relargage de cytokines. Les réactions liées à la perfusion, incluant le syndrome de relargage de cytokines (voir Effets indésirables), accompagnées par une hypotension et un bronchospasme ont été observées chez 10 % des patients traités par MabThera. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de MabThera après administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères. L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera. Les manifestations cliniques de l'anaphylaxie peuvent sembler similaires aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines (décrit ci-dessus). Les réactions attribuées à l'hypersensibilité ont été rapportées moins fréquemment que celles attribuées au relargage de cytokines. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion. Des cas d'angine de poitrine ou d'arythmie tels que flutter et fibrillations auriculaires, d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par MabThera. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et / ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique devront être étroitement surveillés. Bien que MabThera en monothérapie ne soit pas myélosuppressif, il est recommandé d'être prudent quant au traitement de patients ayant un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et / ou un nombre de plaquettes $< 75 \times 10^9/l$, car l'expérience clinique dans cette population est limitée. MabThera a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle osseuse et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites. Lors du traitement par MabThera en monothérapie, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération plaquettaire doit être envisagée. Lorsque MabThera est associé à une chimiothérapie "CHOP" ou "CVP" (cyclophosphamide, vincristine, et prednisone), une numération formule sanguine doit être réalisée régulièrement conformément à la pratique médicale habituelle. De très rares cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez les sujets recevant rituximab, y compris des hépatites fulminantes ayant entraîné le décès. La majorité de ces sujets était également exposés à des chimiothérapies cytotoxiques. Les observations comportent des cas de confusion dus à la fois à la maladie sous-jacente et à la chimiothérapie cytotoxique. Les patients présentant un antécédent d'hépatite B doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'hépatite B active lorsqu'ils sont traités par le rituximab associé à une chimiothérapie cytotoxique. De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation de MabThera dans le LNH après sa mise sur le marché (voir Effets indésirables). La majorité des patients avait reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue doit être envisagé. La tolérance d'une immunisation par un vaccin quel qu'il soit, en particulier les vaccins viraux vivants, faisant suite à un traitement par MabThera n'a pas été étudiée. La capacité à développer une réponse humorale à la suite d'une primo-vaccination ou d'un rappel, quel qu'il soit, n'a pas été étudiée non plus. **Polyarthrite rhumatoïde : Réactions liées à la perfusion :** MabThera est associé à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et / ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a permis de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements (voir Effets indésirables). La plupart des réactions rapportées étaient d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion de MabThera et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre (par exemple, de 100 mg/h à 50 mg/h) après disparition complète des symptômes. L'administration intraveineuse de protéines, y compris MabThera, peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera. La présence d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs (voir Propriétés pharmacodynamiques). Dans les études cliniques, 10 patients sur 990 (1 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde, ayant reçu une première perfusion de MabThera, ont présenté une réaction grave pendant la perfusion, quelle que soit la dose (voir Effets indésirables). On ne dispose d'aucune donnée concernant la tolérance de MabThera chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (NYHA classe III) ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. Chez les patients traités par MabThera, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes sont devenues symptomatiques, comme l'angor ; une fibrillation et un flutter auriculaires ont également été observés. Par conséquent, avant tout traitement par MabThera chez les patients ayant des antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération le risque de complications cardio-vasculaires résultant de réactions liées à la perfusion et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur

12 heures avant la perfusion. **Infections** : Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par MabThera (voir Effets indésirables). MabThera ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et / ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis et infections opportunistes, voir Contre-indications) ou d'immunodépression sévère (par exemple, dans les hypogammaglobulinémies ou lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles). La prudence s'impose en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves (voir Effets indésirables). L'apparition de signes d'infection après un traitement par MabThera doit motiver un examen immédiat des patients et l'instauration d'un traitement approprié. Avant d'être retraités par MabThera, les patients devront être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. De très rares cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). **Vaccination** : On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par MabThera (voir Propriétés pharmacodynamiques). Chez les patients susceptibles de recevoir un traitement par MabThera, il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de MabThera. Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B. **Utilisation concomitante ou séquentielle d'autres traitements de fond** : L'utilisation concomitante de MabThera avec d'autres traitements de la polyarthrite rhumatoïde que ceux mentionnés aux rubriques Indication et Posologie n'est pas recommandée. Les données de tolérance, issues des essais cliniques, relatives à l'utilisation d'autres traitements de fond (y compris des agents biologiques) après un traitement par MabThera sont insuffisantes (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'infection s'ils reçoivent des agents biologiques et / ou d'autres traitements de fond après leur traitement par MabThera. **Tumeur maligne** : Les agents immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne. Compte tenu de l'expérience limitée de MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir Effets indésirables), le risque potentiel de développer une tumeur solide ne peut être exclu actuellement, bien que les données disponibles ne semblent suggérer aucun risque accru. **Notification spontanée** : Des cas fatals de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés après utilisation hors-AMM de MabThera dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites. Ces patients atteints de maladie auto-immune avaient été traités ou étaient encore traités par immunosuppresseurs, et le diagnostic de LEMP a été posé dans les 12 mois suivant la dernière perfusion de MabThera. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La LEMP a aussi été rapportée chez des patients atteints de maladie auto-immune non traités par MabThera. Les cas rapportés avaient de multiples facteurs de risque pour la LEMP, dont la maladie sous-jacente ainsi qu'un traitement immunosuppresseur de longue durée. Chez des patients atteints de maladie auto-immune, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue doit être envisagé. L'efficacité et la tolérance de MabThera dans le traitement des maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été établies. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** : On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de MabThera avec d'autres médicaments. L'administration concomitante avec le méthotrexate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimériques (HAMA / HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité. Dans une petite cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 110 patients ont reçu d'autres traitements de fond (y compris des agents biologiques), 4 à 6 mois après le traitement par MabThera et généralement lors de la phase de déplétion lymphocytaire B. Le taux d'infections cliniquement pertinentes a été de 7,8 pour 100 patient-années. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : Les IgG sont connues pour traverser la barrière fœto-placentaire. Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera. Il n'existe pas de données pertinentes, ni de données bien contrôlées d'études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopenie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Pour ces raisons, MabThera ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel. En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera et pendant 12 mois après son arrêt. Les études de toxicité effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé d'embryotoxicité *in utero*. La descendance de femelles exposées à MabThera présentait une déplétion en lymphocytes B pendant la phase post-natale. **Allaitement** : Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera et pendant 12 mois suivant son arrêt. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : Aucune étude des effets de MabThera sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les événements indésirables ne paraissent pas indiquer d'effets de cette nature. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Expérience dans le lymphome non-hodgkinien** : Le profil général de tolérance de MabThera dans le lymphome non-hodgkinien est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont principalement été traités avec MabThera en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du MabThera étaient des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de MabThera. Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non-hodgkinien au cours des études cliniques. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient : • des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. • des infections, voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. • des événements cardio-vasculaires, voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été rapportés (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec MabThera seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans les tableaux ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne "non connu".

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou depuis la commercialisation chez des patients atteints de lymphome non-hodgkinien traités avec MabThera en monothérapie/entretien ou en association à une chimiothérapie :

Système classe-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Non connu
Infections et infestations	infections bactériennes, infections virales, [†] bronchites	septicémie, [†] pneumonie, [†] infection fébrile, [†] zona, [†] infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections d'étiologie inconnue, [†] bronchite aiguë, [†] sinusite		infections virales graves ¹ , réactivation d'hépatite B ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie, leucopénie, [†] neutropénie fébrile	anémie, thrombopénie	troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie	neutropénie tardive ² , pancytopenie, augmentation transitoire des taux sériques d'IgM ²
Affections du système immunitaire	réactions liées à la perfusion, angio-œdème	hypersensibilité		syndrome de lyse tumorale ³ , syndrome de relargage des cytokines ³ , maladie sérique, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, œdème du visage, augmentation des LDH, hypocalcémie		
Affections psychiatriques			dépression, nervosité	
Affections du système nerveux		paresthésies, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges, anxiété	dysgueusie	neuropathie crânienne, neuropathie périphérique, paralysie du nerf facial ⁴ , perte d'autres sens ⁴
Affections oculaires		troubles lacrymaux, conjonctivite		perte sévère de la vision ⁴
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes, otalgie		perte de l'audition ⁴
Affections cardiaques		[†] infarctus du myocarde ^{3 et 5} , arythmie, [†] fibrillation auriculaire, tachycardie, [†] troubles cardiaques	[†] insuffisance ventriculaire gauche, [†] tachycardie supraventriculaire, [†] tachycardie ventriculaire, [†] angine de poitrine, [†] ischémie myocardique, bradycardie	insuffisance cardiaque ^{4 et 5} , événements cardiaques sévères ^{3 et 5}
Affections vasculaires		hypertension, hypotension orthostatique, hypotension		vascularite (à prédominance cutanée), vascularite leucocytoclastique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bronchospasme ³ , troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite	asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie	insuffisance respiratoire ³ , infiltrats pulmonaires, pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée	dilatation abdominale	perforation gastro-intestinale ⁶
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, rash, [†] alopécie	urticaire, sudation, sueurs nocturnes, [†] affections cutanées		réactions cutanées bulleuses sévères, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell) ⁶

Système classe-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Non connu
Affections musculo-squelettiques et systémiques		hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs		
Affections du rein et des voies urinaires				insuffisance rénale ³
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, frissons, asthénie, céphalées	douleurs d'origine tumorale, bouffées vasomotrices, malaise, rhume, *fatigue, *tremblements, *défaillance multi-viscérale	douleurs au site de perfusion	
Investigations	diminution des taux d'IgG			

Pour chacun des termes, le calcul de la fréquence a été basé sur les effets de tous grades (de peu grave à grave), excepté pour les termes avec la marque "+" où la fréquence était basée sur les effets graves (≥ au grade 3 des critères de toxicité courants de l'Institut National de cancérologie (NCI)). Seules les fréquences les plus élevées observées lors des études cliniques ont été rapportées. 1 voir également la rubrique infection ci-dessous. 2 voir également la rubrique effets indésirables hématologiques ci-dessous. 3 voir également la rubrique réactions liées à la perfusion ci-dessous. Des cas de décès ont été rarement rapportés. 4 signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à des temps différents, jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par MabThera. 5 principalement observés chez des patients ayant des antécédents cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique et étaient la plupart du temps associés à des réactions liées à la perfusion. 6 incluant des cas de décès.

Les événements suivants, rapportés comme effets indésirables durant les études cliniques, ont été rapportés selon une incidence similaire ou moindre dans le groupe MabThera comparé au groupe contrôle : hématoxycité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, troubles sensoriels, pyrexie. **Réactions liées à la perfusion** : Des signes et symptômes suggérant une réaction liée à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50 % des patients au cours des études cliniques, et ont principalement été observés lors de la première perfusion, habituellement dans les deux premières heures. Ces symptômes comprenaient principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes ont inclus bouffées vasomotrices, angio-œdème, bronchospasme, vomissements, nausées, urticaire/ rash, fatigue, céphalées, irritation laryngée, rhinite, prurit, douleur, tachycardie, hypertension, hypotension, dyspnée, dyspepsie, asthénie et symptômes évocateurs du syndrome de lyse tumorale. Des réactions sévères liées à la perfusion (telles que bronchospasme, hypotension) sont survenues dans environ 10 % des cas. D'autres réactions ont été rapportées : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et œdème pulmonaire. Des exacerbations de troubles cardiaques pré-existants tels que angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive ou événements cardiaques sévères (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire), œdème pulmonaire, défaillance multi-viscérale, syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines, insuffisance rénale et insuffisance respiratoire ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou pas connues. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a considérablement diminué lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1% à la huitième cure de MabThera. **Infections** : MabThera induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients. Des infections localisées à Candida ainsi que des zones ont été rapportées avec une incidence plus élevée dans le groupe MabThera lors des études randomisées. Des infections sévères ont été rapportées chez environ 4 % des patients. Des fréquences plus élevées d'infections, incluant les infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec MabThera en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans comparé au groupe observation. Aucune toxicité cumulative en termes d'infections n'a été rapportée sur les 2 ans de la période d'entretien. De plus, d'autres infections virales graves, nouvelles, réactivées ou exacerbées, dont certaines ont été fatales, ont été rapportées lors de traitement par MabThera. La plupart des patients ont reçu MabThera en association à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces infections virales graves sont par exemple des infections à Herpes Virus (Cytomegalovirus, Herpesvirus Varicellae, et Herpes Simplex Virus), à virus JC (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LMP)) et au virus de l'hépatite C. Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés, la majorité d'entre eux était survenue chez les sujets traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique. Une progression du sarcome de Kaposi a été observée chez des patients ayant un sarcome de Kaposi pré-existant et exposés au rituximab. Ces cas sont survenus dans des indications non approuvées et la majorité de ces patients étaient VIH-positif. **Effets indésirables hématologiques** : Lors des études cliniques avec MabThera en monothérapie pendant 4 semaines, des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles, sont survenues chez une minorité de patients. Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2 % des patients, une anémie chez 1,1 % des patients et une thrombopénie chez 1,7 % des patients. Lors de la phase d'entretien par MabThera jusqu'à 2 ans, une leucopénie (5 % vs 2 %, de grade 3/4) et une neutropénie (10 % vs 4 %, de grade 3/4) ont été rapportées avec une incidence plus élevée comparée au groupe observation. L'incidence des thrombopénies était faible (< 1 %, grade 3/4) et n'était pas différente entre les groupes de traitement. Dans les études cliniques avec MabThera en association à une chimiothérapie, une leucopénie de grade 3/4 (88 % vs 79 %), une neutropénie de grade 3/4 (R-CVP 24 % vs CVP 14 % ; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %) ont été rapportées avec des fréquences plus élevées comparées à la chimiothérapie seule. Cependant, l'incidence plus élevée de neutropénie chez les patients traités avec MabThera et une chimiothérapie n'était pas associée à une incidence plus élevée d'infections et d'infestations comparée aux patients traités avec une chimiothérapie seule, et la neutropénie n'a pas été prolongée dans le groupe MabThera. Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence des thrombopénies ou des anémies. Des cas de neutropénies tardives sont survenus plus de quatre semaines après la dernière perfusion de MabThera. Dans les études avec MabThera chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström, des augmentations transitoires des taux sériques d'IgM, qui peuvent être associées à un syndrome d'hyperviscosité, ont été observées après l'initiation du traitement. L'augmentation transitoire des IgM est en général revenue à un taux basal dans les quatre mois. **Réactions cardio-vasculaires** : Lors des études cliniques avec MabThera en monothérapie, des réactions cardio-vasculaires ont été rapportées chez 18,8 % des patients avec comme événements les plus fréquemment rapportés une hypotension et une hypertension. Des arythmies de grade 3 ou 4 (incluant des tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportées lors de la perfusion. Lors du traitement d'entretien, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 a été comparable entre les patients traités avec MabThera et le groupe observation. Des événements cardiaques ont été rapportés comme événements indésirables graves (incluant fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie cardiaque) chez 3 % des patients traités avec MabThera comparés à moins de 1 % dans le groupe observation. Lors des études évaluant MabThera en

association à une chimiothérapie, l'incidence des arythmies de grade 3 à 4, principalement des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie et flutter/fibrillation auriculaire, a été plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9%) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5%). Toutes ces arythmies étaient survenues soit pendant la perfusion de MabThera, soit étaient associées à des facteurs de prédisposition tels que fièvre, infections, infarctus aigu du myocarde ou à des pathologies respiratoires et cardio-vasculaires pré-existantes. Aucune différence entre les groupes R-CHOP et CHOP n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des autres événements cardiaques de grade 3 à 4 incluant insuffisance cardiaque, myocardiopathie et manifestations de coronaropathie. **Événements neurologiques** : Pendant la période de traitement, 4 patients (2 %) du groupe R-CHOP ayant tous des facteurs de risque cardio-vasculaire ont présenté des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques pendant le premier cycle de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des autres événements thromboemboliques. À contrario, 3 patients (1,5 %) du groupe CHOP ont présenté des événements vasculaires cérébraux qui se sont tous produits pendant la période de suivi. **Affections gastro-intestinales** : Des cas de perforation gastro-intestinale, conduisant dans certains cas au décès, ont été observés chez des patients recevant MabThera pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien. Dans la majorité de ces cas, MabThera était associé à une chimiothérapie. **Taux sériques des IgG** : Dans les études cliniques évaluant MabThera en traitement d'entretien, les taux sériques médians d'IgG étaient en-dessous de la limite inférieure de la normale (< 7 g/l) après le traitement d'induction dans les deux groupes observation et MabThera. Dans le groupe observation, le taux sérique médian des IgG est ensuite monté au-dessus de la limite inférieure de la normale, alors qu'il est demeuré constant dans le groupe MabThera. La proportion de patients présentant des taux sériques d'IgG en-dessous de la limite inférieure de la normale était d'environ 60 % durant les 2 ans de traitement dans le groupe traité par MabThera, alors qu'elle a diminué dans le groupe observation (36 % après 2 ans). **Populations particulières de patients (MabThera en monothérapie) : Patients âgés (≥ 65 ans)** : L'incidence des effets indésirables de tous grades ainsi que des effets indésirables de grade 3/4 était similaire chez les patients âgés comparée aux patients jeunes (< 65 ans). **Forte masse tumorale** : L'incidence des effets indésirables de grade 3/4 a été plus élevée chez les patients présentant une forte masse tumorale que chez les patients n'ayant pas de forte masse tumorale (25,6 % versus 15,4 %). L'incidence des effets indésirables de tous grades a été comparable dans les deux groupes. **Retraitement** : Dans la population traitée par MabThera, le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable a été comparable à celui observé dans la population de patients traitée une première fois (pour les effets indésirables de tous grades et ceux de grade 3/4).

Expérience acquise au cours des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : L'efficacité clinique de MabThera, administré en association au méthotrexate, a été étudiée dans trois études cliniques contrôlées en double insu (une étude de phase III et deux de phase II) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Plus de 1 000 patients ont reçu au moins un traitement et ont été suivis pendant des périodes allant de 6 mois à plus de 3 ans ; près de 600 patients ont reçu au moins deux traitements pendant la période de suivi. Les patients ont reçu 2 x 1 000 mg de MabThera à deux semaines d'intervalle, ainsi que du méthotrexate (10-25 mg/semaine). Les perfusions de MabThera ont été administrées après une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone ; la majorité des patients a également reçu un traitement par prednisone orale pendant 15 jours. Le Tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés plus fréquemment chez les patients ayant reçu au moins une perfusion de MabThera que chez les patients sous placebo, avec une différence d'au moins 2 % par rapport au bras contrôle, dans l'essai de phase III et dans l'ensemble des patients des études de phase II. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) et fréquent (≥ 1/100 à < 1/10). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme liés à l'administration de 2 x 1 000 mg de MabThera dans les études de Phase II et III ont été les réactions aiguës liées à la perfusion. Ce type de réactions est apparu chez 15 % des patients après la première perfusion de rituximab et 5 % des patients sous placebo. Après la deuxième perfusion, la fréquence des réactions a diminué à 2 % dans les groupes rituximab et placebo.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables survenant chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera pendant les études cliniques de Phase II et III :

	Ensemble de la population des études de Phase II		Population de l'étude de Phase III	
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Réactions liées à la perfusion*		hypertension, rash, prurit, frisson, pyrexie, rhinite, irritation laryngée		hypertension, nausées, rash, pyrexie, prurit, urticaire, irritation laryngée, bouffées vasomotrices, hypotension
Affections gastro-intestinales		dyspepsie		dyspepsie
Infections et infestations	tout type d'infection	infections des voies urinaires	tout type d'infection, infections des voies respiratoires hautes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				hypercholestérolémie
Affections musculo-squelettiques		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose
Affections du système nerveux		migraine		paresthésies

* Ce tableau présente tous les effets indésirables rapportés sous rituximab avec une incidence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo. Réactions survenant pendant les 24 heures ou au cours des 24 heures suivant la perfusion

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence similaire dans les bras de traitement MabThera et contrôle : infections des voies respiratoires basses/pneumonie, douleur abdominale haute, spasmes musculaires et asthénie. Outre les événements présentés dans le tableau ci-dessus, des événements médicamenteux significatifs, considérés comme potentiellement liés au traitement, ont été rapportés peu fréquemment chez les patients sous rituximab : Troubles généraux : œdème généralisé, troubles respiratoires : bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke, prurit généralisé, affections du système immunitaire : Anaphylaxie, réactions anaphylactoides. **Retraitement** : Les données cliniques limitées sur le retraitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont en faveur d'un même profil de tolérance que celui observé après le traitement initial. Cependant, au vu des données disponibles chez les patients présentant des HACA

après des traitements répétés par rituximab, on ne peut exclure la possibilité d'aggravation des réactions liées à la perfusion ou de réactions allergiques ou d'un échec de déplétion lymphocytaire B. Les réactions aiguës liées à la perfusion étaient généralement plus fréquentes après la première perfusion de MabThera que lors des traitements ultérieurs. **Réactions aiguës liées à la perfusion :** Des symptômes évocateurs d'une réaction aiguë liée à la perfusion (prurit, fièvre, urticaire/rash, frissons, pyrexie, tremblements, étournelements, œdème de Quincke, irritation laryngée, toux et bronchospasme, avec ou sans hypotension ou hypertension associée) ont été observés chez 79/540 (15 %) patients après la première exposition au MabThera. Dans une étude comparant l'effet des glucocorticoïdes, ces événements ont été observés chez 5/149 (3 %) des patients après la première perfusion de placebo et 42/192 (22 %) des patients recevant la première perfusion de 1000 mg de rituximab. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse, a permis de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements. Parmi les patients ayant reçu 1000 mg de rituximab sans prémédication par glucocorticoïdes, 18/65 (28 %) ont présenté une réaction aiguë liée à la perfusion, contre 24/127 (19 %) des patients ayant reçu une prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse. **Infections :** Le taux d'infection a été d'environ 0,9 patient-année sous MabThera. Les infections étaient principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires. L'incidence des infections cliniquement significatives, dont certaines ont été fatales, a été de 0,05 patient-année dans le groupe MabThera. **Tumeurs malignes :** Les données cliniques, en particulier le nombre de retraitements par patient, sont trop limitées pour évaluer l'incidence de tumeurs malignes après exposition au rituximab, bien que les données disponibles ne semblent suggérer aucun risque accru. L'évaluation de la tolérance à long terme est en cours. **Événements cardio-vasculaires :** Des événements cardiaques ont été observés chez 11 % des patients traités par MabThera dans les études cliniques. Dans les études contrôlées versus placebo, les événements cardiaques graves ont été rapportés à fréquence égale (2 %) chez les patients des groupes MabThera et placebo. **SURDOSAGE :** Au cours des essais cliniques chez l'homme, aucun cas de surdosage n'a été observé. Le produit n'a pas été testé à des doses uniques supérieures à 1000 mg au cours d'études cliniques contrôlées. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :** Groupe pharmaco-thérapeutique : anticorps monoclonal, code ATC : L01X C02. Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens. Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose. Le nombre des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose de MabThera. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, la reconstitution lymphocytaire B a débuté dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et s'est normalisée entre 9 et 12 mois après la fin de celui-ci. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques a été observée après deux perfusions de 1000 mg de MabThera effectuées à 14 jours d'intervalle. Les numérations de lymphocytes B périphériques commencent à augmenter dès la 24^{ème} semaine et la majorité des patients présente des signes de repopulation à la 40^{ème} semaine, que MabThera soit administré en monothérapie ou en association au méthotrexate. **Expérience clinique dans les lymphomes non-hodgkiniens :** **Lymphome folliculaire non-hodgkinien :** **Monothérapie :** **Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :** dans l'étude pivotale, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) a été de 48 % (IC_{95%} : 41 % - 56 %) avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Dans une analyse en sous-groupe, le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients appartenant aux sous-types histologiques B, C et D (International Working Formulation) par comparaison au sous-type A (58 % versus 12 %). Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % versus 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute chimio-sensible comparé à celui obtenu chez les patients présentant une rechute chimio-résistante (définie par une durée de réponse < 3 mois) (50 % versus 22 %). Chez les patients traités auparavant par greffe autologue de moelle osseuse (AGMO), le taux de réponse globale a été de 78 % versus 43 % chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une AGMO. Parmi les variables suivantes : l'âge, le sexe, le grade du lymphome, le diagnostic initial, la présence ou non de masse tumorale importante, l'élévation ou non des LDH, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire, aucune n'a eu d'effet statistiquement significatif (test exact de Fisher) sur la réponse au traitement par MabThera. Une corrélation statistiquement significative a été établie entre les taux de réponse et l'atteinte médullaire. 40 % des patients présentant une atteinte médullaire ont répondu, contre 59 % pour les patients n'en présentant pas (p = 0,0186). Cette relation n'a pas été confirmée par une analyse de régression logistique progressive dans laquelle les facteurs suivants ont été identifiés comme étant des facteurs pronostiques : type histologique, bcl-2 positif à l'inclusion, résistance à la dernière chimiothérapie et masse tumorale importante. **Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 8 semaines :** dans une étude multicentrique à un seul bras, 37 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant huit semaines. Le taux de réponse global a été de 57 % (intervalle de confiance à 95 % : 41 % - 73 % ; RC 14 %, RP 43 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 19,4 mois (valeurs extrêmes 5,3 à 38,9 mois). **Traitement initial, masse tumorale importante, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :** dans les données poolées de trois études, 39 patients ayant une masse tumorale importante (lésion ≥ 10 cm de diamètre), un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu une dose de MabThera de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse global a été de 36 % (IC_{95%} : 21 % - 51 % ; RC 3 %, RP 33 %), avec un TTP pour les patients répondeurs médian de 9,6 mois (valeurs extrêmes 4,5 à 26,8 mois). **Retraitement, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :** dans une étude multicentrique à un seul bras, 58 patients ayant une masse tumorale importante, un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, qui avaient présenté une réponse clinique objective à une cure précédente de MabThera, ont été retraités avec une dose de 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Trois de ces patients avaient déjà reçu deux cures de MabThera avant inclusion et ont donc reçu une troisième cure au cours de l'étude. Deux des patients ont été retraités à deux reprises pendant l'étude. En ce qui concerne les 60 reprises de traitement effectuées au cours de l'étude, le taux de réponse global a été de 38 % (IC_{95%} : 26 % - 51 % ; RC 10 %, RP 28 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 17,8 mois (valeurs extrêmes 5,4 - 26,6). Ce résultat se compare favorablement au TTP obtenu après la première cure de MabThera (12,4 mois). **Traitement initial en association à une chimiothérapie :** dans une étude ouverte randomisée, un total de 322 patients, non traités précédemment, présentant un lymphome folliculaire, a été randomisé pour recevoir soit une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide 750 mg/m² le jour 1, vincristine 1,4 mg/m² jusqu'à un

maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m²/jour les jours 1 - 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cures, soit 375 mg/m² de MabThera associé à CVP (R-CVP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cure. Un total de 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) a reçu le traitement et a été analysé en terme d'efficacité. Le suivi médian des patients était de 53 mois. R-CVP a conduit à un bénéfice significatif par rapport à CVP pour le critère principal, le temps jusqu'à échec du traitement (27 mois contre 6,6 mois, p < 0,0001, test log-rang). La proportion de patients présentant une réponse tumorale (RC, RC non-confirmée, RP) était significativement supérieure (p < 0,0001 test du chi 2) dans le bras R-CVP (80,9 %) par rapport au bras CVP (57,2 %). Le traitement par R-CVP a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression de la maladie ou le décès par rapport au traitement par CVP, 33,6 mois et 14,7 mois respectivement (p < 0,0001, test log-rang). La durée médiane de réponse au traitement était de 37,7 mois dans le bras R-CVP et de 13,5 mois dans le bras CVP (p < 0,0001, test log-rang). Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (p = 0,029, test log-rang stratifié par centre) : le taux de survie à 53 mois était de 80,9 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 71,1 % pour les patients dans le bras CVP. Les résultats issus de 3 autres études randomisées utilisant MabThera en association à une chimiothérapie autre que CVP (CHOP, MCP, CHVP / Interféron-) ont aussi montré des améliorations significatives des taux de réponse, des paramètres dépendants du temps et de la survie globale. Les résultats clés de ces 4 études sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des résultats clés des 4 études de phase III randomisées évaluant le bénéfice de MabThera avec différents régimes de chimiothérapie dans le lymphome folliculaire :

Etude	Traitement, n	Suivi médian, mois	Taux de réponse globale, %	Réponse complète (RC), %	TTP / TTF / SSP / EFS	Taux de SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP médian : 14,7 mois 33,6 mois p < 0,0001	53 mois 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF médian : 2,6 ans Non atteint p < 0,001	18 mois 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SSP médiane : 28,8 mois Non atteint p < 0,0001	48 mois 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS médiane : 36 mois Non atteint p < 0,0001	42 mois 84 91 p = 0,029

EFS : Survie sans événement ; TTP : Temps jusqu'à progression ou décès ; SSP : Survie sans progression ; TTF : Temps jusqu'à l'échec du traitement ; Taux SG : Taux de survie globale au moment des analyses.

Traitement d'entretien : Dans une étude internationale multicentrique prospective ouverte de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien en rechute ou réfractaire ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; n = 231) et l'association MabThera plus CHOP (R-CHOP : n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques initiales des patients et de statut de la maladie. Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par MabThera (n = 167) et l'observation (n = 167). Le traitement d'entretien par MabThera consistait en une perfusion de 375 mg/m² de surface corporelle tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. L'analyse finale de l'efficacité a inclus tous les patients randomisés dans chacune des deux parties de l'étude. Après une durée médiane d'observation de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le R-CHOP a significativement amélioré l'évolution des LNH folliculaires en rechute ou réfractaires comparativement au CHOP (voir tableau 4).

Tableau 4 : Phase d'induction : résumé des résultats sur l'efficacité de CHOP versus R-CHOP (durée médiane d'observation : 31 mois) :

	CHOP	R-CHOP	Valeur de p	Réduction du risque ⁽¹⁾
Critère principal d'efficacité				
Taux de Réponse Globale ⁽²⁾	74 %	87 %	0,0003	ND
Réponse Complète (RC) ⁽²⁾	16 %	29 %	0,0005	ND
Réponse Partielle (RP) ⁽²⁾	58 %	58 %	0,9449	ND

⁽¹⁾ Les estimations ont été calculées par la méthode des hazard ratios. ⁽²⁾ Dernière réponse tumorale évaluée par l'investigateur. Le test statistique "principal" pour la "réponse" a été le trend test RC versus RP versus absence de réponse (p < 0,0001). Abréviations : ND : non disponible ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

Chez les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'étude, la durée médiane d'observation a été de 28 mois à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par MabThera a amélioré de façon cliniquement et statistiquement significative le critère principal, la SSP (délai entre la randomisation pour le traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès) comparativement à l'observation seule (p < 0,0001, test log-rang). La SSP médiane a été de 42,2 mois dans le bras entretien par MabThera comparé à 14,3 mois dans le bras observation. Le risque de progression de la maladie ou de décès (régression selon le modèle de Cox) était réduit de 61 % avec le traitement d'entretien par MabThera comparativement à l'observation (IC_{95%} : 45 %-72 %). Le taux de survie sans progression (Kaplan-Meier) à 12 mois était de 78 % dans le groupe traitement d'entretien par MabThera contre 57 % dans le groupe observation. Une analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice significatif du traitement d'entretien par MabThera par rapport à l'observation (p = 0,0039, test log-rang). Le traitement d'entretien par MabThera a réduit le risque de décès de 56 % (IC_{95%} : 22 %-75 %).

Tableau 5 : Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité de MabThera vs observation (durée médiane d'observation : 28 mois) :

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Valeur de p (Log-rank)	
Survie sans progression (SSP)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Survie globale	NA	NA	0,0039	56 %
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Analyse en sous-groupes SSP				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
RC	14,3	52,8	0,0008	64 %
RP	14,3	37,8	<0,0001	54 %
SG				
CHOP	NA	NA	0,0348	55 %
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56 %

NA : non atteint(e) ; ^a uniquement applicable aux patients obtenant une RC.

Le bénéfice du traitement d'entretien par MabThera a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés quel que soit le protocole d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP) (tableau 5). Le traitement d'entretien par MabThera a significativement prolongé la SSP des patients ayant répondu au traitement d'induction par CHOP (SSP médiane : 37,5 mois vs 11,6 mois, $p < 0,0001$) ou par R-CHOP (SSP médiane : 51,9 mois vs 22,1 mois, $p = 0,0071$). Malgré des effectifs réduits dans les sous-groupes, le traitement d'entretien par MabThera a conféré un bénéfice significatif de survie globale, tant chez les patients répondeurs à CHOP qu'à R-CHOP, mais un suivi plus long est nécessaire afin de confirmer cette observation. **Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :** Dans une étude randomisée, ouverte, 399 patients âgés (de 60 à 80 ans), naïfs, présentant un lymphome agressif diffus à grandes cellules B ont reçu, soit une chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m²/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pour huit cycles, soit une chimiothérapie CHOP associée à MabThera 375 mg/m² (R-CHOP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle. L'analyse finale d'efficacité a inclus tous les patients randomisés (197 CHOP, 202 R-CHOP), avec une durée médiane de suivi d'environ 31 mois. À l'inclusion, les deux groupes de patients traités étaient bien équilibrés quant aux caractéristiques et l'état de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de la survie sans événement (critère principal d'efficacité : les événements étaient le décès, la rechute ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement anti lymphome) cliniquement et statistiquement significatifs ($p = 0,0001$). Les estimations de la durée médiane de la survie sans événement étaient de 35 mois (Kaplan-Meier) dans le bras R-CHOP, contre 13 mois dans le bras CHOP, représentant une diminution du risque de 41 %. A 24 mois, l'estimation de la survie globale était de 68,2 % dans le bras R-CHOP contre 57,4 % dans le bras CHOP. Une analyse ultérieure de la durée globale de survie, avec une durée médiane de suivi de 60 mois, a confirmé le bénéfice du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP ($p = 0,0071$), représentant une réduction du risque de 32 %. L'analyse de tous les objectifs secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a confirmé les effets du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP. Le taux de réponse complète après 8 cycles de R-CHOP était de 76,2 % contre 62,4 % dans le groupe CHOP ($p = 0,0028$). Le risque de progression de la maladie était réduit de 46 % et le risque de rechute de 51 %. Dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, IPI ajusté à l'âge, stade de Ann Arbor, ECOG, β₂ microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, masse tumorale importante, sites extra-nodaux, envahissement de la moelle osseuse) les risques ratios de la survie sans événement et de la survie globale (du protocole R-CHOP comparé au protocole CHOP) étaient respectivement inférieurs à 0,83 et 0,95. Le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de l'évolution à la fois chez les patients à haut et à faible risque selon l'IPI ajusté à l'âge. **Résultats biologiques :** Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humains anti-murine (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 356 recherches d'anticorps HACA, moins de 1,1 % (4 patients) étaient positives. **Expérience clinique dans la polyarthrite rhumatoïde :** L'efficacité et la tolérance de MabThera dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde ont été démontrées dans trois études multicentriques, randomisées, contrôlées et en double insu. L'étude 1 était une étude comparative en double insu incluant 517 patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF. Les patients éligibles étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde active depuis au moins 6 mois, diagnostiquée selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology), avec au moins 8 articulations gonflées sur 66 et au moins 8 articulations douloureuses sur 68, et une élévation de la protéine C réactive ou de la vitesse de sédimentation. Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24^{ème} semaine. Les patients ont reçu deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg de MabThera, à 15 jours d'intervalle. Ces perfusions étaient précédées chacune d'une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone. Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par méthotrexate oral (10-25 mg/semaine) et 60 mg de prednisone orale les jours 2 à 7, ainsi que 30 mg les jours 8 à 14 après la première perfusion. Les patients ont été suivis au-delà de la 24^{ème} semaine pour une évaluation à long terme, incluant un bilan radiologique à 56 semaines. Durant cette période, 81 % des patients issus du groupe placebo initial ont reçu du rituximab entre la semaine 24 et la semaine 56 dans le cadre d'une extension du protocole en ouvert. L'étude 2 était une étude randomisée et contrôlée, multifactorielle 3 x 3, menée en double insu et double placebo, qui comparait deux doses de rituximab administrées avec ou sans un ou deux perfusions de corticoïdes en association à du méthotrexate hebdomadaire chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à au moins 1 et au plus 5 autres DMARDs. L'étude 3 était une étude contrôlée en double insu et double placebo, évaluant le rituximab en monothérapie ou associé au cyclophosphamide ou au méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à un ou plusieurs traitements antérieurs par DMARDs. Le groupe de comparaison dans ces trois études était le groupe sous méthotrexate hebdomadaire (10-25 mg par semaine). **Résultats d'efficacité clinique :** Dans les trois études, le rituximab (2 x 1 000 mg) a significativement augmenté la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 20 % du score ACR comparativement aux patients traités par le méthotrexate seul (Tableau 6). L'effet du traitement était similaire chez tous les patients, indépendamment du taux de facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs ou de l'évolution de la maladie. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de tous les paramètres de la réponse ACR (nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluations globales par le patient et par le médecin, indice d'incapacité (HAQ), évaluation de la douleur et protéine C-réactive (mg/dl)) a également été observée.

Tableau 6 : Comparaison des réponses ACR obtenues à la 24^{ème} semaine dans les différentes études (Population ITT) :

	Réponse ACR	Placebo+MTX	Rituximab+MTX
Etude 1		N = 201	N = 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	153 (51 %) ¹ 80 (27 %) ¹ 37 (12 %) ¹
Etude 2		N = 143	N = 185
	ACR20 ACR50 ACR70	45 (31 %) 19 (13 %) 6 (4 %)	96 (52 %) ² 61 (33 %) ² 28 (15 %) ²
Etude 3		N = 40	N = 40
	ACR20 ACR50 ACR70	15 (38 %) 5 (13 %) 2 (5 %)	28 (70 %) ³ 17 (43 %) ³ 9 (23 %) ³

¹ $p \leq 0,0001$ ² $p \leq 0,001$ ³ $p < 0,05$; MTX : Méthotrexate.

Dans l'étude 3, la réponse ACR20 des patients traités par le rituximab seul était de 65 %, contre 38 % sous méthotrexate seul ($p = 0,025$). La diminution du score d'activité de la maladie (DAS28) a été significativement plus importante sous rituximab que sous méthotrexate seul (variation moyenne du DAS28 par rapport à la valeur initiale respectivement de -1,9 vs -0,4, $p < 0,0001$). La proportion de patients obtenant une réponse EULAR (European League Against Rheumatism) bonne ou modérée a été significativement plus élevée sous rituximab que sous méthotrexate seul (Tableau 8). **Résultats radiologiques :** Au cours de l'étude 1, réalisée chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF, les dommages structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variations du score total de Sharp modifié et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités à l'origine par rituximab / MTX ont présenté une progression radiographique significativement moindre que les patients recevant initialement le méthotrexate seul, à 56 semaines. 81 % des patients traités initialement par méthotrexate seul ont reçu du rituximab entre les semaines 16 et 24 ("rescue phase") ou dans le protocole d'extension, avant la semaine 56. Le pourcentage de patients sans progression radiographique après 56 semaines a été également significativement plus élevé dans le groupe de patients traités à l'origine par rituximab / MTX (Tableau 7).

Tableau 7, Variations radiographiques moyennes après 56 semaines dans l'Etude 1 :

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 x 1g
Etude 1	(n = 184)	(n = 273)
Score total de Sharp	2,31	1,00, $p = 0,0046$
Score d'érosion	1,32	0,59, $p = 0,0114$
Score de pincement articulaire	0,99	0,41, $p = 0,0006$
Pourcentage de patients sans progression radiographique après 56 semaines	52 %	61 %, $p = 0,0494$

Résultats sur la qualité de vie : Sous rituximab, ont été observées des diminutions significatives de l'indice d'incapacité (HAQ-DI), de la fatigue (FACIT-F) (Tableau 8), ainsi qu'une amélioration des scores physique et mental du SF-36, comparativement au méthotrexate seul (SF-36 Physique : 5,8 vs 0,9, SF-36 Mental : 4,7 vs 1,3, respectivement, Etude 1).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité clinique et de qualité de vie à la 24^{ème} semaine de l'Etude 1 :

Réponse à la Semaine 24 : Variations par rapport aux valeurs initiales	Placebo+MTX ¹ N = 201 moyenne (écart type)	Rituximab+MTX ¹ N = 298 moyenne (écart type)	valeur p
EULAR, bonne / modérée	22 %	65 %	
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 HAQ : Health assessment questionnaire (questionnaire d'évaluation de l'état de santé), ³ FACIT-F : Functional assessment of chronic illness therapy (évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques).

À la 24^{ème} semaine, dans les trois études, la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score HAQ-DI (définie comme une diminution > 0,25 du score total individuel) a été plus élevée sous rituximab que sous méthotrexate seul. **Analyses biologiques :** Au total, 96 patients sur 1 039 (9,2 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde ont eu des taux décelables d'anticorps humains anti-chimériques dans les études cliniques, après un traitement par MabThera. L'émergence des anticorps humains anti-chimériques (HACA) n'a pas été associée à une détérioration clinique ou à un risque accru de réactions aux perfusions ultérieures chez ces patients. La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs. Chez un patient présentant des HACA, un échec de déplétion lymphocytaire B a été observé après plusieurs traitements. Chez 675 patients inclus dans les études cliniques, les variations suivantes de taux d'anticorps anti-nucléaires (ANA) avant et après rituximab ont été observées : 26 % de patients séronégatifs ANA sont devenus positifs et 32 % de patients séropositifs ANA sont devenus négatifs. Il n'y a eu aucun signe d'apparition de nouvelle maladie auto-immune. Lorsque la recherche de facteur rhumatoïde était initialement positive (patients FR-positifs), l'administration de rituximab s'est accompagnée d'une diminution importante des concentrations de facteur rhumatoïde dans les trois études (45-64 %). Une hyperuricémie (grade 3/4) est apparue chez 143/950 (15 %) patients, essentiellement à J1 et / ou J15 après la perfusion. Elle n'a pas été associée à des symptômes cliniques et aucun de ces patients n'a présenté des signes de pathologie rénale. Les concentrations plasmatiques d'immunoglobulines totales, les numérations lymphocytaires totales et le nombre de globules blancs sont restés généralement dans les limites de la normale après un traitement par MabThera, à l'exception d'une diminution transitoire du nombre de globules blancs pendant les quatre premières semaines suivant le traitement. Les titres des anticorps IgG spécifiques aux antigènes des oreillons, rubéole, varicelle, anatoxine tétanique, grippe et pneumocoques sont restés stables pendant les 24 premières semaines.

Roche
52, boulevard du Parc
92521 Neuilly-sur-Seine cedex
Tél. : 01 46 40 50 00
Fax : 01 46 40 52 83
www.roche.fr

Etabli le 03/11/08

suivant l'exposition au MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Retraitement : À la fin de l'étude comparative de 24 semaines avec traitement en double insu, les patients ont été autorisés à entrer dans une étude de suivi à long terme ouverte. Au cours de cette étude, les patients ont été si nécessaire retraités par MabThera sur décision de l'investigateur en fonction de l'activité de la maladie, et sans tenir compte du taux de lymphocytes B périphériques. L'intervalle entre les traitements était variable, et la majorité des patients ont été retraités 6 à 12 mois après le traitement précédent. Cet intervalle a été plus long chez certains patients. La réponse au retraitement a été au moins équivalente à celle du traitement initial, comme le montre la variation du DAS28 par rapport à la valeur initiale (Variation moyenne du DAS28 par rapport à la valeur initiale : traitement initial - 2,18, deuxième traitement - 2,75).

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES : Lymphomes non-hodgkiniens : À partir d'une étude pharmacocinétique d'une population de patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien (n = 298) ayant reçu en perfusion unique ou répétée du rituximab seul ou en association avec une chimiothérapie "CHOP" (les doses administrées de rituximab allant de 100 à 500 mg/m²), la clairance non spécifique (CL₁), la clairance spécifique (CL₂), probablement fonction des lymphocytes B ou de la masse tumorale, et le volume de distribution du compartiment central (V₁) ont été estimés respectivement à 0,14 l / jour, 0,59 l / jour et 2,7 l. La demi-vie médiane d'élimination terminale estimée du rituximab était de 22 jours (valeurs extrêmes, 6,1 à 52 jours). Le taux initial de cellules CD19-positives et la taille des lésions tumorales mesurables ont contribué à la variabilité de la CL₂ du rituximab, d'après les données issues de 161 patients ayant reçu 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients ayant un nombre plus élevé de cellules CD19-positives ou avec une masse tumorale de taille plus importante avaient une CL₂ plus élevée. Cependant, une grande part de la variabilité inter-individuelle de la CL₂ persistait après correction du nombre de cellules CD-19 positives et de la taille des lésions tumorales. V₁ variait en fonction de la surface corporelle et de la chimiothérapie "CHOP". Cette variabilité de V₁ (27,1 % et 19,0 %) liée respectivement à la surface corporelle (1,53 à 2,32 m²) et à l'association à une chimiothérapie "CHOP" a été relativement faible. L'âge, le sexe, la race et l'état général selon le score OMS ne modifiaient pas la pharmacocinétique du rituximab. Cette analyse suggère que l'ajustement des doses de rituximab en fonction des différentes covariables testées ne devrait pas entraîner une diminution significative de la variabilité pharmacocinétique. La C_{max} moyenne après la quatrième perfusion de rituximab, administré en perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines chez 203 patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien non précédemment traité par rituximab, a été de 486 µg/ml (valeurs extrêmes, 77,5 à 996,6 µg/ml). Le rituximab a été détecté dans le sérum des patients 3 à 6 mois après la fin du dernier traitement. Lors de l'administration de rituximab à la dose de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines à 37 patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, la C_{max} moyenne a augmenté après chaque perfusion, à partir d'une valeur moyenne de 243 µg/ml (valeurs extrêmes, 16 à 582 µg/ml) après la première perfusion jusqu'à 550 µg/ml (valeurs extrêmes, 171 à 1177 µg/ml) après la huitième perfusion. Le profil pharmacocinétique du rituximab administré en 6 perfusions de 375 mg/m² en association à 6 cycles de chimiothérapie "CHOP" a été similaire à celui observé avec le rituximab seul. **Polyarthrite rhumatoïde** : Après deux perfusions IV de 1 000 mg de MabThera effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours), la clairance systémique moyenne était de 0,23 l / jour (0,091 à 0,67 l / jour), et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 l (1,7 à 7,51 l). L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les mêmes données a conduit à des valeurs moyennes similaires pour la clairance systémique et la demi-vie, c'est-à-dire respectivement 0,26 l / jour et 20,4 jours. Cette analyse a également révélé que la surface corporelle et le sexe constituaient les covariables les plus importantes pour expliquer la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques. Après ajustement par rapport à la surface corporelle, les sujets de sexe masculin avaient un volume de distribution plus important et une clairance plus rapide que les sujets de sexe féminin. Ces différences pharmacocinétiques liées au sexe ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et ne nécessitent donc aucune adaptation posologique. Après l'administration intraveineuse de doses de 500 et 1 000 mg de rituximab à deux reprises, à deux semaines d'intervalle, les valeurs moyennes de C_{max} étaient respectivement de 183 µg/ml (81,8 à 279 µg/ml) et 370 µg/ml (212 à 637 µg/ml), et les demi-vies moyennes de 17,9 jours (12,3 à 31,3 jours) et 19,7 jours (12,3 à 34,6 jours). On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou les patients recevant plusieurs cures de traitement. Après le même schéma posologique (2 x 1 000 mg, IV, à 2 semaines d'intervalle), les paramètres pharmacocinétiques des patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF étaient comparables, avec une concentration sérique maximale moyenne de 369 mg/ml et

une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : Le rituximab s'est révélé hautement spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B. Les études de toxicité chez le singe cynomolgus n'ont révélé aucun autre effet que la diminution pharmacologique prévue du nombre des lymphocytes B dans le sang circulant et les tissus lymphoïdes. Des études de toxicité sur le développement ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 100 mg/kg (traitement les 20 à 50^{èmes} jour de la gestation) et n'ont révélé aucune fœtotoxicité imputable au rituximab. On a cependant observé, dans les organes lymphoïdes des fœtus, une déplétion pharmacologique en lymphocytes B dépendant de la dose cette déplétion persistait après la naissance et s'accompagnait d'une diminution des taux d'IgG chez le nouveau-né animal. Chez ces animaux, les numérations des lymphocytes B se sont normalisées dans les 6 mois suivant la naissance et n'ont pas interféré sur la réaction à la vaccination. Il n'a pas été effectué d'étude chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène du rituximab ou pour préciser ses effets sur la fertilité chez le mâle ou la femelle. Les tests standards de recherche du pouvoir mutagène n'ont pas été effectués, car ils ne peuvent pas s'appliquer à cette molécule. Cependant, du fait même de sa nature, il est peu probable que le rituximab puisse avoir des effets mutagènes. **INCOMPATIBILITÉS** : Il n'a pas été observé d'incompatibilité entre MabThera et les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène. **CONSERVATION** : 30 mois. À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. La solution diluée de MabThera pour perfusion est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures entre +2 °C et +8 °C et pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante. Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre +2 °C et +8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. **INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION** : MabThera est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur. Prélever de façon aseptique la quantité nécessaire de MabThera et diluer le rituximab dans une poche à perfusion contenant une solution aqueuse apyrogène et stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de D-glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration comprise entre 1 et 4 mg/ml. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation de mousse. Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée. Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique. Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE** : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, aux médecins compétents en cancérologie, aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Agréé aux collectivités à l'exception de l'utilisation de MabThera en association aux chimiothérapies autres que CVP dans le lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traité (demande en cours). Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Limited - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni. **Représentant local** : Roche - 52, boulevard du Parc - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél. 01 46 40 50 00. **NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS** : **MABTHERA 100 mg** : EU/1/98/067/001 - Flacons en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc butyl, contenant 100 mg de rituximab dans 10 ml (10 mg/ml). Boîte de 2 flacons. CIP : 560 600-3. **MABTHERA 500 mg** : EU/1/98/067/002 - Flacons en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc butyl, contenant 500 mg de rituximab dans 50 ml (10 mg/ml). Boîte de 1 flacon. CIP : 560 602-6. **DATE APPROBATION/RÉVISION** : Juillet 2008. **V08/08**.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.