



Produits Roche en sus de la T2A

Synthèse AMM / RBU

Janvier 2013

Produits Roche en sus de la T2A

Avastin[®]
(*bevacizumab*)

AVASTIN

Herceptin[®]
(*trastuzumab*)

HERCEPTIN

MabThera[®]
(*rituximab*)

MABTHERA

Mircera[®]
(*méthoxy polyéthylène glycol-époïétine β*)

MIRCERA

NeoRecormon[®]
(*époïétine β*)

NEORECORMON

RoActemra[®]
(*tocilizumab*)

ROACTEMRA

Avastin[®] *(bevacizumab)*

- Cancer colorectal *Page 6*
- Cancer du sein *Page 7*
- Cancer bronchique non à petites cellules *Page 8*
- Cancer du rein *Page 9*
- Cancer de l'ovaire *Page 10*
- Mentions légales Avastin *Page 11*

Avastin – Cancer colorectal métastatique

Avastin – Cancer colorectal métastatique	
INDICATION (RCP 4.1)	Avastin (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. - AMM 1^{ère} ligne (Études AVF2107g, AVF0780g, AVF2192g) : 12 janvier 2005 - AMM 2^{ème} ligne (NO16966, E3200) : 25 janvier 2008 - AMM TML (ML18147) : 12 décembre 2012
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	• soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois <u>toutes les 2 semaines</u>, • soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois <u>toutes les 3 semaines</u>, • en perfusion intraveineuse.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU*)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU*)	• Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance). • Cancer du pancréas. • Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au cetuximab. • Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au panitumumab.

*RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Juillet 2010, Avastin® (bevacizumab)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/AVASTIN-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

Avastin – Cancer du sein métastatique	
INDICATION (RCP 4.1)	Avastin en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique. - AMM le 27 mars 2007 (données mises à jour le 26 février 2008) – Étude E2100 Avastin en association à la capécitabine est indiqué en 1^{ère} ligne de traitement des patients atteints de cancer du sein métastatique pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié. - AMM le 29 juin 2011 – Étude RIBBON 1 – AVF3694g Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1.
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	• soit à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, • soit à la posologie de 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, • en perfusion intraveineuse.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU*)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU*)	• Cancers du sein métastatiques, en monothérapie « d'emblée ».

*RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Juin 2011, Avastin® (bevacizumab)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/AVASTIN-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

Avastin – Cancer bronchique non à petites cellules

Avastin – Cancer bronchique non à petites cellules	
INDICATION (RCP 4.1)	Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. - AMM le 21 août 2007 (Études E4599, BO17704)
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. Avastin est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	• 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, • en perfusion intraveineuse.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU*)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU*)	• Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important. • Cancer Bronchique à petites cellules (CBPC).

*RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Juillet 2010, Avastin® (bevacizumab)

[http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/AVASTIN-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion)
[Tableau-medicaments-anticancereux/AVASTIN-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/AVASTIN-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion)

Avastin – Cancer du rein avancé et/ou métastatique	
INDICATION (RCP 4.1)	Avastin, en association à l' interféron alfa-2a , est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne , chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. - AMM le 14 décembre 2007 – Études BO17705, AVF2938, AVF0890
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	Avastin • Posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, • En perfusion intraveineuse.
PTT Protocole thérapeutique temporaire	Sans objet
SNA Situation non acceptable	Sans objet

Avastin – Cancer de l’ovaire

Avastin – Cancer épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif	
INDICATION (RCP 4.1)	- Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. - <i>AMM le 19 décembre 2011 – Études GOG-0218 et BO17707 (ICON 7)</i> - Avastin, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n’ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d’autres inhibiteurs du VEGF ou d’autres agents ciblant le récepteur du VEGF. - <i>AMM le 24 octobre 2012 – Étude AVF4095F (OCEANS)</i>
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	- Avastin est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu’à 6 cycles de traitement, suivis de Avastin en monothérapie en continu jusqu’à progression de la maladie ou jusqu’à 15 mois maximum ou jusqu’à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier. - Avastin est administré en association au carboplatine et à la gemcitabine pendant 6 cycles, et jusqu’à 10 cycles, suivis de Avastin en monothérapie en continu jusqu’à progression de la maladie.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	Posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.
PTT Protocole thérapeutique temporaire	Sans objet
SNA Situation non acceptable	Sans objet

AVASTIN® 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

COMPOSITION : Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab*. Chaque flacon 4 ml contient 100 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 1,4 mg/ml après la dilution recommandée. Chaque flacon 16 ml contient 400 mg de bevacizumab, ce qui correspond à 16,5 mg/ml après la dilution recommandée.

*Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Excipients : dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, eau pour préparation injectable. Avastin est une solution liquide limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

- Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.
- Bevacizumab en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique Propriétés Pharmacodynamiques.
- Bevacizumab en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique Propriétés pharmacodynamiques.
- Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.
- Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.
- Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Avastin doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques. **Posologie : Cancer colorectal métastatique (CCRM) :** Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. **Cancer du sein métastatique (CSM) :** Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :** Avastin est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement,

Mentions légales Avastin

suivis d'Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg. (voir Propriétés pharmacodynamiques). Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. **Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. **Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif : Traitement de première ligne** : Avastin est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier. Avastin est recommandé à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. **Traitement de maladie récidivante** : Avastin est administré en association au carboplatine et à la gemcitabine pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis d'Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé. **Patients en insuffisance rénale** : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (voir Propriétés pharmacocinétiques). **Patients en insuffisance hépatique** : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques (voir Propriétés pharmacocinétiques). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du bevacizumab chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du bevacizumab dans la population pédiatrique pour les indications autorisées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Propriétés pharmacodynamiques, Propriétés pharmacocinétiques et Données de sécurité préclinique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Pour des raisons d'efficacité, Avastin ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 3 à moins de 18 ans atteints d'un gliome de haut grade en récidive ou en progression (voir les résultats des essais pédiatriques en rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effet indésirable. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté de façon définitive, soit suspendu de façon temporaire, comme décrit en rubrique Mises en garde et précautions d'emploi. **Mode d'administration** : La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus. **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament** : Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation. Les perfusions d'Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à Composition. Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés. Grossesse (voir Grossesse et allaitement).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Perforations gastro-intestinales (voir Effets indésirables) : Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale et de perforation de

la vésicule biliaire. Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, une réaction inflammatoire intra abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale, de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients. La survenue d'une perforation gastro-intestinale impose l'arrêt définitif du traitement.

Fistule (voir Effets indésirables) : Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de survenue de fistule. Avastin doit être définitivement arrêté chez les patients atteints de fistule trachéo-œsophagienne (TO) ou toute autre fistule de Grade 4 [US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]]. Les données disponibles sont limitées quant à la poursuite d'Avastin chez les patients présentant d'autres types de fistule. En cas de fistule interne autre que celles du tractus gastro-intestinal (GI), l'arrêt du traitement par Avastin doit être envisagé.

Complications de la cicatrisation des plaies (voir Effets indésirables) : Avastin serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée.

Hypertension artérielle (voir Effets indésirables) : Une majoration de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez les patients traités par Avastin. Les données de tolérance clinique suggèrent que l'incidence de l'hypertension artérielle est vraisemblablement dose dépendante. Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant l'instauration du traitement par Avastin. Aucune information n'est disponible quant à l'effet d'Avastin chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée à l'instauration du traitement. La surveillance de la pression artérielle est recommandée au cours du traitement. Dans la majorité des cas, l'hypertension artérielle a été efficacement contrôlée par un traitement antihypertenseur standard, adapté à la situation individuelle du patient. L'utilisation de diurétiques n'est pas recommandée pour contrôler l'hypertension artérielle des patients traités par une chimiothérapie à base de cisplatine. Avastin doit être définitivement arrêté si l'hypertension artérielle médicalement significative ne peut pas être contrôlée efficacement par un traitement antihypertenseur ou en cas de survenue de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive.

Syndrome d' encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir Effets indésirables) : Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un Syndrome d' Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, le traitement spécifique des symptômes, incluant le contrôle de l'hypertension est recommandé ainsi que l'arrêt d'Avastin. Les conséquences en termes de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant développé un SEPR ne sont pas connues.

Protéinurie (voir Effets indésirables) : Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lorsqu'ils sont traités par Avastin. Certaines données suggèrent que l'apparition d'une protéinurie de tout Grade [US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTC] version 3.0] peut être liée à la dose. La surveillance de la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette est recommandée avant le début du traitement et au cours de celui-ci. Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) (NCI-CTCAE v.3).

Thromboembolies artérielles (voir Effets indésirables) : Dans les études cliniques, l'incidence des effets thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des infarctus du myocarde (IM), a été plus élevée chez les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule. Les patients

Mentions légales Avastin

recevant Avastin plus chimiothérapie ayant des antécédents thromboemboliques ou âgés de plus de 65 ans, ont un risque majoré d'effet thromboembolique artériel pendant le traitement. La prudence est nécessaire lors du traitement de tels patients par Avastin. La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt définitif du traitement.

Thromboembolies veineuses (voir Effets indésirables) : Les patients recevant Avastin sont susceptibles de présenter des effets thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire. Avastin doit être arrêté chez les patients présentant des effets thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital (Grade 4), notamment une embolie pulmonaire (NCI-CTCAE v.3). Les patients présentant des effets thromboemboliques de Grade ≤ 3 doivent être étroitement surveillés (NCI-CTCAE v.3).

Hémorragies : Les patients traités par Avastin ont un risque hémorragique majoré, notamment d'hémorragie liée à la tumeur. La survenue d'une hémorragie de Grade 3 ou 4 au cours du traitement impose l'arrêt définitif du traitement par Avastin (NCI-CTCAE v.3) (voir Effets indésirables). Sur la base de résultats d'imagerie ou la présence de signes ou symptômes cliniques, les patients présentant des métastases du système nerveux central (SNC) non traitées étaient systématiquement exclus des études cliniques avec Avastin. De ce fait, chez ces patients, le risque d'hémorragie du SNC n'a pas été évalué de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées (voir Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes d'hémorragie du système nerveux central. Le traitement par Avastin doit être arrêté en cas d'hémorragie cérébrale. Aucune information n'est disponible quant au profil de tolérance d'Avastin chez les patients présentant une prédisposition congénitale aux hémorragies, une coagulopathie acquise ou recevant un anticoagulant à pleine dose pour le traitement d'un événement thromboembolique avant l'instauration du traitement par Avastin. En effet, ces patients étaient exclus des études cliniques. Le traitement sera donc instauré avec prudence chez de tels patients. Néanmoins, les patients qui ont développé une thrombose veineuse au cours du traitement et qui ont été traités simultanément par la warfarine à pleine dose et par Avastin n'ont pas présenté une fréquence accrue d'hémorragies de Grade 3 ou plus (NCI-CTCAE v.3).

Hémorragies pulmonaires / hémoptysies : Les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par Avastin peuvent être exposés à un risque d'hémorragie pulmonaire/hémoptysie grave et dans certains cas fatal. Les patients ayant récemment présenté une hémorragie pulmonaire/hémoptysie ($> 2,5$ ml de sang rouge) ne doivent pas être traités par Avastin.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) (voir Effets indésirables) : Des effets compatibles avec une ICC ont été rapportés dans les études cliniques. Les résultats observés sont allés d'une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à une ICC symptomatique, nécessitant un traitement ou une hospitalisation. Une attention particulière est recommandée en cas de traitement avec Avastin chez des patients atteints d'une affection cardiovasculaire cliniquement significative telle qu'une pathologie coronarienne pré-existante, ou une insuffisance cardiaque congestive. La plupart des cas d'ICC sont survenus chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique précédemment traités par anthracyclines ou radiothérapie de la paroi thoracique gauche, ou chez qui d'autres facteurs de risque de survenue d'ICC étaient présents. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités par anthracyclines et qui n'avaient pas reçu d'anthracyclines précédemment, aucune augmentation de l'incidence des ICC, quel que soit le grade, n'a été observée dans le groupe bevacizumab + anthracycline comparé au groupe traité par anthracyclines seules. Les ICC de grade 3 ou plus étaient toutefois plus fréquentes parmi les patients traités par bevacizumab en association à une chimiothérapie que parmi les patients traités par chimiothérapie uniquement. Ceci est en accord avec les résultats obtenus dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique chez des patients qui n'avaient pas été préalablement traités par des anthracyclines (NCI-CTCAE v.3) (voir Effets indésirables).

Neutropénies et infections (voir Effets indésirables) : Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles ou des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été observée chez des patients recevant une

chimiothérapie myélotoxique associée à Avastin, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule. Cela a principalement été observé en association aux dérivés du platine ou aux chimiothérapies à base de taxane dans le CBNPC et le cancer du sein métastatique.

Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion (voir Effets indésirables) : Les patients peuvent être exposés à un risque de réaction liées à la perfusion/d'hypersensibilité. Comme avec toute perfusion d'un anticorps monoclonal humanisé, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration du bevacizumab. En cas de réaction, la perfusion doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. Une prémédication systématique n'est pas justifiée.

Ostéonécroses de la mâchoire (voir Effets indésirables) : Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités avec Avastin, dont la majorité avait reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, lesquels ont un risque connu d'ostéonécroses de la mâchoire. Une attention particulière est recommandée en cas d'administration antérieure ou concomitante d'Avastin avec des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse. Les interventions dentaires invasives sont connues comme étant un facteur de risque. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration du traitement par Avastin. Pour les patients ayant auparavant reçu ou recevant un traitement par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, les interventions dentaires invasives doivent si possible être évitées.

Utilisation intra-vitréenne : Avastin n'est pas formulé pour une utilisation intra-vitréenne.

Affections oculaires : Des cas isolés et des séries d'effets indésirables oculaires graves ont été rapportés à la suite d'une utilisation intra-vitréenne non autorisée d'Avastin, préparé à partir de flacons autorisés pour une administration intraveineuse chez des patients atteints de cancer. Ces effets incluent : endophtalmie infectieuse ; inflammation intraoculaire telle qu'une endophtalmie stérile, une uvéite, et une hyalite ; décollement de la rétine ; déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine ; augmentation de la pression intraoculaire ; hémorragie intraoculaire telle qu'une hémorragie du vitré ou de la rétine ; hémorragie conjonctivale. Certains de ces effets ont entraîné une diminution de l'acuité visuelle à des degrés différents, dont la cécité permanente.

Effets systémiques suite à une utilisation intra-vitréenne : Une réduction de la concentration en VEGF circulant a été démontrée suite à un traitement par anti-VEGF en intra-vitréen. Des effets systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés suite à une injection intra-vitréenne d'un inhibiteur du VEGF. Un risque théorique existe que ces effets soient reliés à l'inhibition du VEGF.

Insuffisance ovarienne / Fertilité : Avastin peut altérer la fertilité chez la femme (voir Fécondité, grossesse et allaitement et Effets indésirables). En conséquence, des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge de procréer, avant de démarrer un traitement par Avastin.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :

Effet des agents antinéoplasiques sur la pharmacocinétique du bevacizumab : Les résultats d'une analyse de pharmacocinétique de population n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lors de la co-administration de chimiothérapies avec Avastin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ni cliniquement pertinente de la clairance d'Avastin chez les patients recevant Avastin en monothérapie comparé à ceux recevant Avastin en association à l'interféron alfa-2a ou à d'autres chimiothérapies (IFL, 5-FU/LV, carboplatine-paclitaxel, capécitabine, doxorubicine ou cisplatine/gemcitabine).

Effet du bevacizumab sur la pharmacocinétique des autres agents antinéoplasiques : Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse dédiée n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite

Mentions légales Avastin

actif SN38. Les résultats d'une étude réalisée chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, ni sur la pharmacocinétique de l'oxaliplatine déterminée d'après la mesure du platine libre et total. Les résultats d'une étude chez des patients atteints de cancer rénal n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a. L'effet possible du bevacizumab sur la pharmacocinétique du cisplatine et de la gemcitabine a été étudié chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde. Les résultats de cette étude n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique du cisplatine. Du fait de la haute variabilité inter patient ainsi que du nombre limité d'échantillons, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à l'impact du bevacizumab sur la pharmacocinétique de la gemcitabine.

Association bevacizumab et malate de sunitinib : Au cours de deux études cliniques dans le carcinome du rein métastatique, une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) a été rapportée chez 7 des 19 patients traités par l'association bevacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines) et malate de sunitinib (50 mg par jour). L'AHMA est une affection hémolytique qui peut se traduire par une fragmentation des globules rouges, une anémie et une thrombopénie. De plus, une hypertension (incluant des poussées hypertensives), une créatininémie élevée et des symptômes neurologiques ont été observés chez certains de ces patients. Tous ces troubles ont été réversibles à l'arrêt du bevacizumab et du malate de sunitinib (voir Hypertension, Protéinurie, SEPR voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Association avec des traitements à base de sels de platine ou de taxanes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables) : Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles et des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été principalement observée chez des patients recevant un traitement à base de sels de platine ou de taxanes dans le cadre d'un CBNPC ou d'un cancer du sein métastatique.

Radiothérapie : La tolérance et l'efficacité de l'administration concomitante d'Avastin et d'une radiothérapie n'ont pas été établies.

Anticorps monoclonaux anti-EGFR en association à des traitements de chimiothérapie contenant du bevacizumab : Aucune étude d'interaction n'a été conduite. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ne doivent pas être administrés en association à un traitement de chimiothérapie contenant du bevacizumab dans le cadre d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats des études randomisées de phase III, PACCE et CAIRO-2, menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, suggèrent que l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-EGFR panitumumab et cetuximab, respectivement, en association au bevacizumab plus chimiothérapie, est associée à une diminution de la survie sans progression et/ou de la survie globale et à une augmentation de la toxicité par rapport à la chimiothérapie plus bevacizumab seul.

FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Femme en âge d'avoir des enfants : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse : Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Avastin chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (voir Données de sécurité précliniques). Il est connu que les IgG franchissent la barrière placentaire et Avastin est susceptible d'inhiber l'angiogenèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse. Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir Contre-indications).

Allaitement : On ne sait pas si le bevacizumab est excrété dans le lait humain. Puisque les IgG maternelles passent dans le lait et que le bevacizumab pourrait compromettre la croissance et le développement du nourrisson (voir Données de sécurité précliniques), les

femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose d'Avastin.

Fécondité : Des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé que le bevacizumab pourrait avoir un effet indésirable sur la fécondité des femmes (voir Données de sécurité précliniques). Dans un essai de phase III chez des patients atteints d'un cancer colorectal en traitement adjuvant, une sous-étude a montré, chez des femmes non ménopausées, une augmentation de l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne dans le groupe bevacizumab comparé au groupe contrôle. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie pour la majorité des patientes concernées. Les effets à long-terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, aucun argument n'indique que le traitement par Avastin augmenterait l'incidence des effets indésirables pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou susceptibles d'altérer les capacités mentales.

EFFETS INDESIRABLES : Le profil de tolérance d'Avastin est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 4 500 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par Avastin associé à une chimiothérapie. Les effets indésirables les plus graves étaient : • des perforations gastro-intestinales (voir Mises en garde et précautions d'emploi), • des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (voir Mises en garde et précautions d'emploi), • des thromboembolies artérielles (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Dans l'ensemble des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Avastin étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale. Les analyses des données cliniques de tolérance suggèrent que la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie lors du traitement par Avastin sont probablement dose dépendantes. Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique font partie des groupes suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à l'utilisation d'Avastin en association à différents protocoles de chimiothérapie dans diverses indications. Ces effets sont survenus soit avec une incidence supérieure d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 3-5 NCI-CTCAE) soit avec une incidence supérieure d'au moins 10 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 1-5 NCI-CTCAE), dans au moins l'une des principales études cliniques. Les effets indésirables mentionnés dans ce tableau font partie des groupes suivants : très fréquents et fréquents. Les effets indésirables sont classés dans le groupe approprié, en fonction de l'incidence la plus élevée observée au cours d'une des principales études cliniques, quelle qu'elle soit. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Certains des effets indésirables sont des réactions fréquemment observées avec une chimiothérapie (par exemple, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la capécitabine et la neuropathie sensitive périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine), toutefois leur exacerbation par Avastin ne peut être exclue.

Mentions légales Avastin

Tableau 1 : Effets indésirables très fréquents et fréquents

Système organe-classe (SOC)	Effets de grade 3-5 NCI-CTC (différence ≥ 2 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)(NCI-CTCAE v.3)		Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique) (NCI-CTCAE v.3)
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile Leucopénie Thrombopénie Neutropénie	Anémie	
Affections endocriniennes			Insuffisance ovarienne**
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation	Anorexie
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie Céphalées Dysarthrie
Affections oculaires			Affection oculaire Larmoiement
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supra-ventriculaire	
Affections vasculaires	Hypertension	Thromboembolie (artérielle)* Thrombose veineuse profonde Hémorragies	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis	Dyspnée Épistaxis Rhinite
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Vomissements	Perforation intestinale Iléus Occlusion intestinale Douleur abdominale Troubles gastro-intestinaux Stomatite	Constipation Stomatite Rectorragies Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Dermatite exfoliante Sécheresse cutanée Décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire Myalgie Arthralgie	Arthralgie

Système organe-classe (SOC)	Effets de grade 3-5 NCI-CTC (différence ≥ 2 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)(NCI-CTCAE v.3)		Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique) (NCI-CTCAE v.3)
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie Infection urinaire	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation muqueuse	Fièvre Asthénie Douleur Inflammation muqueuse

* Effets thromboemboliques artériels poolés incluant : les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels. Données non ajustées pour les différentes durées de traitement. ** Basé sur une sous-étude de l'essai NSABP C-08 avec 295 patients.

Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves :

Perforations gastro-intestinales (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Avastin a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales. Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer du sein métastatique ou le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, jusqu'à 2,0 % dans le cancer de l'ovaire en première ligne de traitement et jusqu'à 2,7 % (comprenant des fistules gastro-intestinales et des abcès) dans le cancer colorectal métastatique. Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin. Le tableau clinique de ces effets variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie.

Fistule (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : L'utilisation d'Avastin a été associée à la survenue de cas graves de fistule dont certains ont conduit au décès. Au cours d'essais cliniques, des fistules gastrointestinales ont été rapportées chez jusqu'à 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique et pour cancer de l'ovaire. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer. D'autres types de fistule, touchant d'autres parties du corps que le tractus gastrointestinal (ex. : fistule broncho pleurale, urogénitale ou biliaire) ont été peu fréquemment ($\geq 0,1$ % à <1 %) rapportées, dans diverses indications. Des fistules ont été également rapportées après la commercialisation d'Avastin. Ces effets ont été rapportés à des périodes diverses du traitement allant d'une semaine à plus de 1 an après l'initiation du traitement par Avastin, la majorité des effets apparaissant dans les 6 premiers mois de traitement.

Cicatrisation des plaies (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Avastin pouvant altérer la cicatrisation des plaies, les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 derniers jours étaient exclus de la participation aux études cliniques de phase III. Au cours des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique post-opératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure 28 à 60 jours avant l'initiation du traitement par Avastin. Une augmentation de l'incidence des saignements post-opératoires ou des complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant une intervention chirurgicale

Mentions légales Avastin

majeure chez les patients traités par Avastin au moment de l'intervention chirurgicale. L'incidence variait de 10 % (4/40) à 20 % (3/15). Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras contrôle (NCI-CTCAE v.3). Au cours des essais cliniques dans le cancer de l'ovaire, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,2 % des patientes dans le bras bevacizumab par rapport à 0,1 % des patientes dans le bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension artérielle (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle (tous grades) a été observée jusqu'à 42,1 % des patients traités par Avastin comparé à 14 % des patients du groupe témoin. Une hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (nécessitant un traitement anti-hypertenseur oral) est survenue chez 0,4 à 17,9 % des patients recevant Avastin. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patients traités par Avastin + chimiothérapie comparé à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation. De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés, dont certains ont été fatals. Il n'y a pas eu de corrélation entre le risque d'hypertension artérielle lié à l'utilisation d'Avastin et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure des attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le tableau clinique d'un SEPR est souvent non spécifique et par conséquent le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une IRM. Chez les patients qui développent un SEPR, outre l'arrêt d'Avastin, une reconnaissance précoce des symptômes avec un traitement rapide des symptômes spécifiques, incluant le contrôle de l'hypertension (si associé à une hypertension artérielle sévère non contrôlée), est recommandée. Les symptômes, habituellement, se dissipent ou s'améliorent dans les jours suivant l'arrêt du traitement, bien que certains patients ont développé quelques séquelles neurologiques. Les conséquences en termes de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant préalablement développé un SEPR ne sont pas connues. Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'avaient pas eu de confirmation radiologique par IRM.

Protéinurie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 38 % des patients traités par Avastin. La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique, cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas (NCI-CTCAE v.3). Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée chez jusqu'à 8,1 % des patients traités. Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités. La protéinurie observée dans les essais cliniques n'a pas été associée à un dysfonctionnement rénal et a rarement justifié un arrêt définitif du traitement. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par Avastin. Dans la plupart des études cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par Avastin jusqu'au retour à des valeurs < 2 g/24 h.

Hémorragies (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des événements hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,5 % des patients traités par

Avastin comparé à un maximum de 2,9 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie. Les effets hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéomuqueux mineurs (ex : épistaxis).

Hémorragie associée à la tumeur (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives, ont été observées principalement dans les études menées chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les facteurs de risque possibles incluent les histologies de type épidermoïde, un traitement par produit antirhumatismal/anti-inflammatoire, un traitement anticoagulant, une radiothérapie préalable, un traitement par Avastin, des antécédents d'athérosclérose, une localisation centrale de la tumeur et une cavitation de la tumeur avant ou au cours du traitement. Les seules variables ayant été corrélées de façon statistiquement significative à ces hémorragies ont été le traitement par Avastin et l'histologie de type épidermoïde. Les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde connue ou mixte à prédominance épidermoïde, ont été exclus des études de phase III ultérieures, alors que les patients atteints d'une tumeur de type histologique inconnu étaient inclus. Chez les patients atteints de CBNPC, à l'exclusion de ceux ayant une histologie épidermoïde prédominante, les effets indésirables de tous grades ont été observés avec une fréquence allant jusqu'à 9 % chez les patients traités par Avastin plus chimiothérapie, comparé à 5 % chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets de Grade 3-5 ont été observés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin plus chimiothérapie comparés à < 1 % chez ceux traités par chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives peuvent survenir de manière soudaine : jusqu'à deux tiers des hémorragies pulmonaires graves ont été fatales. Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, notamment rectorragies et méléna, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal et ont été considérés comme des hémorragies associées à la tumeur. Une hémorragie associée à la tumeur (y compris des cas d'hémorragies du système nerveux central (SNC) chez des patients atteints de métastases du SNC) a également été observée dans de rares cas, dans d'autres types de tumeurs et dans d'autres localisations (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'incidence des hémorragies du SNC chez les patients traités par bevacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées. Dans une analyse exploratoire rétrospective, portant sur les résultats finaux de 13 études cliniques randomisées menées dans différents types de tumeurs, 3 patients sur 91 (3,3 %), traités par bevacizumab et atteints de métastases cérébrales ont présenté une hémorragie du SNC (toutes de Grade 4), comparé à 1 patient (Grade 5) sur 96 (1 %), non traité par bevacizumab. Dans deux études ultérieures menées chez des patients présentant des métastases cérébrales traitées (incluant environ 800 patients), au moment de l'analyse intermédiaire de tolérance, 1 patient sur 83 (1,2 %), traité par bevacizumab, a présenté une hémorragie du SNC de Grade 2 (NCI-CTCAE v.3). Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été observée jusqu'à 50 % des patients traités par Avastin. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de Grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE v.3 d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par Avastin. Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéomuqueuses (ex : épistaxis) serait dose dépendante. Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux.

Thromboembolies (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : *Thromboembolies artérielles* : Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels. Dans des essais cliniques, l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les groupes contenant Avastin comparé à 1,7 % maximum

Mentions légales Avastin

dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces événements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant Avastin comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez 1,4 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g, évaluant Avastin en association au 5-fluorouracile en bolus/acide folinique. Dans cette étude, des effets thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe Avastin comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule. *Thromboembolies veineuses* : L'incidence des effets thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces effets ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite. Au cours des essais cliniques toutes indications confondues, l'incidence globale des effets thromboemboliques veineux était de 2,8 % à 17,3 % des patients traités par Avastin comparé à 3,2 % à 15,6 % des patients des groupes témoins. Des effets thromboemboliques veineux de Grade 3-5 (NCI-CTCAE v.3) ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, contre 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule. Les patients ayant des antécédents d'effets thromboemboliques veineux peuvent être exposés à un risque plus élevé de récurrence s'ils reçoivent Avastin en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) : Dans les essais cliniques conduits avec Avastin, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans quatre études de phase III (AVF2119g, E2100, BO17708 et AVF3694g) dans le cancer du sein métastatique, une ICC de Grade 3 (NCI-CTCAE v.3) ou plus a été observée avec Avastin. Une ICC a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par Avastin en association à la chimiothérapie comparé à maximum de 0,9 % dans les groupes témoins. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités en concomitant par des anthracyclines en association au bevacizumab, les incidences d'ICC de grade 3 ou plus, dans les groupes avec bevacizumab et dans les groupes témoin, étaient similaires à celles observées dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique : 2,9% dans le groupe anthracycline + bevacizumab et 0% dans le groupe anthracycline + placebo. De plus, dans l'étude AVF3694g, les incidences d'ICC de tout grade étaient similaires entre le groupe anthracycline + Avastin (6,2%) et le groupe anthracycline + placebo (6,0%). La plupart des patients ayant développé une ICC au cours des études cliniques conduites dans le cancer du sein métastatique ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié. Dans la majorité des études avec Avastin, les patients ayant une ICC préexistante [grades II à IV de la classification du New York Heart Association (NYHA)] étaient exclus. De ce fait, aucune information n'est disponible quant au risque de manifestations d'ICC dans cette population. Des antécédents de traitement par anthracycline et/ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC. Une augmentation de l'incidence d'ICC a été observée dans un essai clinique chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bevacizumab en association à une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cette étude clinique de phase III comparait l'association rituximab / cyclophosphamide / doxorubicine / vincristine / prednisone (R-CHOP) avec bevacizumab à R-CHOP sans bevacizumab. Alors que l'incidence d'ICC était, dans les deux bras, au-dessus de celle observée précédemment pour le traitement par doxorubicine, le taux était supérieur dans le bras R-CHOP plus bevacizumab. Ces résultats suggèrent qu'un suivi clinique rapproché comprenant des évaluations cardiaques appropriées doit être considéré chez des patients exposés à des

doses cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m², lorsque associée au bevacizumab.

Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et ci-dessous expérience depuis la commercialisation) : Lors de certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïdes ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie que chez ceux traités uniquement par chimiothérapie. L'incidence de ces réactions a été fréquente (jusqu'à 5 % de patients traités par bevacizumab) au cours de certains essais cliniques menés avec Avastin.

Patients âgés : Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'effets thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde. Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par Avastin, chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à un âge < 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de Grade 3-4 (NCI-CTCAE v.3), des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une fatigue (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et Effets indésirables dans Thromboembolies). Dans un essai clinique, l'incidence de l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 a été deux fois plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez des groupes d'âge plus jeune (< 65 ans). Aucune augmentation de l'incidence des autres effets, dont les perforations gastro-intestinales, les complications de la cicatrisation des plaies, la protéinurie, l'insuffisance cardiaque congestive et les hémorragies, n'a été observée chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à ceux ≤ 65 ans traités par Avastin.

Population pédiatrique : La tolérance d'Avastin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie.

Insuffisance ovarienne / Fertilité (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Fécondité, grossesse et allaitement) : Dans l'étude NSABP C-08, un essai de phase III avec Avastin utilisé en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon, l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie par une aménorrhée de 3 mois ou plus, un taux de FSH ≥ 30 mUI/mL et un test de grossesse β-HCG négatif, a été évaluée chez 295 femmes non ménopausées. Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été rapportés chez 2,6 % des patients dans le groupe mFOLFOX-6 comparé à 39 % dans le groupe mFOLFOX-6 + bevacizumab. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2 % des femmes évaluables. Les effets à long-terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

Anomalies des paramètres biologiques : Une diminution du nombre des neutrophiles, une diminution du nombre des globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à un traitement par Avastin. Dans les études cliniques, les anomalies des paramètres biologiques de Grade 3 et 4 (NCI-CTCAE v.3) suivantes sont survenues chez les patients traités par Avastin avec au minimum 2 % de différence comparé à ceux des groupes témoins : hyperglycémie, diminution de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, diminution du nombre de globules blancs, augmentation de l'INR.

Expérience depuis la commercialisation :

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Système organe-classe (SOC)	Effets (fréquence*)
Affections du système nerveux	Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et Hypertension rubrique Effets indésirables) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (rare) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Affections vasculaires	Microangiopathie thrombotique rénale, qui pourrait se manifester cliniquement par une protéinurie (non connue) avec ou sans

Mentions légales Avastin

	l'utilisation concomitante du sunitinib. Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et <i>Protéinurie</i> rubrique Effets indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Perforation de la cloison nasale (non connue) Hypertension pulmonaire (non connue) Dysphonie (fréquent)
Affections hépatobiliaires	Perforation de la vésicule biliaire (non connue)
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastro-intestinal (non connue)
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion (non connue), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices/érythème/éruption, hypotension ou hypertension, désaturation de l'oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/ vomissements (voir également Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et ci-dessus <i>Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion</i>).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités avec Avastin, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou un antécédent d'affection dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

* la fréquence, si spécifiée, est issue des données des études cliniques

SURDOSAGE : L'administration de la plus forte dose étudiée chez l'homme (20 mg/kg de poids corporel, voie intraveineuse, toutes les 2 semaines) s'est accompagnée d'une migraine sévère chez plusieurs patients.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs ; agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC07.

Mécanisme d'action : Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Effets pharmacodynamiques : L'administration de bevacizumab ou de son anticorps murin parent dans des modèles de cancers réalisés chez des souris nudes porteuses de xénogreffes a résulté en une importante activité antitumorale sur des cancers humains, dont les cancers du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate. La progression de la maladie métastatique a été inhibée et la perméabilité microvasculaire réduite. **Efficacité clinique :**

Cancer Colorectal métastatique (CCRm) : La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées, contrôlées, associant Avastin à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine. Avastin était associé à deux protocoles de chimiothérapie : • AVF2107g : Administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines (protocole Saltz). • AVF0780g : Administration hebdomadaire de 5-fluorouracile en bolus/

acide folinique (5-FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park). • AVF2192g : Administration hebdomadaire de 5-FU/ AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Trois études supplémentaires ont été conduites avec du bevacizumab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : en traitement de première ligne (NO16966), de seconde ligne chez des patients n'ayant pas été traités au préalable avec du bevacizumab (E3200) et de seconde ligne chez des patients ayant été traités au préalable avec du bevacizumab en première ligne et chez lesquels la maladie a progressé (ML18147). Dans ces études, le bevacizumab a été administré, en association au FOLFOX-4 (5FU / LV / oxaliplatine) , au XELOX (capécitabine / oxaliplatine) et à une association de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine / irinotécan ou de fluoropyrimidine / oxaliplatine aux posologies suivantes : • NO16966 : Avastin à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines en association à la capécitabine par voie orale et à l'oxaliplatine (XELOX) par voie intraveineuse ou Avastin à la dose de 5mg/kg toutes les deux semaines en association à la leucovorine + 5-fluorouracile en bolus, suivi de 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4). • E3200 : Avastin à la dose de 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4) chez des patients naïfs de traitement par bevacizumab. • ML18147 : Avastin à la dose de 5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines ou à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine / irinotécan ou de fluoropyrimidine / oxaliplatine chez des patients dont la maladie a progressé après une première ligne de traitement avec du bevacizumab. L'utilisation d'une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine dépendait du traitement reçu en 1^{ère} ligne, respectivement soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine soit à base d'irinotécan. AVF2107g : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Huit cent treize patients ont été randomisés pour recevoir soit IFL + placebo (groupe 1), soit IFL + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU en bolus/AF + Avastin (groupe 3). L'inclusion dans le groupe 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole, lorsque la tolérance d'Avastin associé au schéma IFL a été établie et jugée acceptable. Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'âge moyen des patients était de 59,4 ans et l'indice de performance ECOG était de 0 chez 56,6 %, de 1 chez 43 % et de 2 chez 0,4 % des patients. 15,5 % des patients avaient reçu précédemment une radiothérapie et 28,4 % une chimiothérapie. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la durée de survie globale. L'association Avastin + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale (voir tableau 3). Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients prédéfinies en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique. Les résultats d'efficacité d'Avastin en association à la chimiothérapie IFL sont présentés dans le tableau 3.

Mentions légales Avastin

Tableau 3 : Etude AVF2107g : résultats d'efficacité

	AVF2107g	
	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + Avastin ^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
IC 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risque relatif ^b	0,660 (p = 0,00004)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif	0,54 (p < 0,0001)	
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
	p = 0,0036	

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines. ^b Par rapport au groupe témoin.

Chez les 110 patients randomisés dans le groupe 3 (5-FU/AF + Avastin) avant l'arrêt de ce bras, la médiane de survie globale a été de 18,3 mois et la médiane de survie sans progression de 8,8 mois. AVF2192g : Cette étude clinique de phase II randomisée, contrôlée et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance d'Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par l'irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Cent cinq patients ont été randomisés dans le groupe 5-FU/AF + placebo et 104 dans le groupe 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'association d'Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit à des taux de réponse objective plus élevés, à une prolongation significative de la survie sans progression et à une tendance à une survie plus longue comparé à la chimiothérapie 5-FU/AF seule. • AVF0780g : Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, contrôlée, ouverte, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie 5-FU/AF comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'âge médian était 64 ans. 19 % des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie et 14 % une radiothérapie. Soixante et onze patients ont été randomisés pour recevoir 5-FU en bolus/AF ou 5-FU en bolus/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu 5-FU en bolus/AF + Avastin (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie. Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression de la maladie. L'association d'Avastin (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF, a conduit, par comparaison à la chimiothérapie 5-FU/AF seule, à l'augmentation du taux de réponse objective, à l'allongement de la survie sans progression, ainsi qu'à une tendance à la prolongation de la survie (voir tableau -4). Ces résultats d'efficacité sont en adéquation avec ceux de l'étude AVF2107g. Les données d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g évaluant Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin ^a	5-FU/AF + Avastin ^b	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Nombre de patients	36	35	33	105	104
Survie globale					
Temps médian (mois)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95 %				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Risque relatif ^c	-	0,52	1,01		0,79
p		0,073	0,978		0,16
Survie sans progression					
Temps médian (mois)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Risque relatif		0,44	0,69		0,5
p	-	0,0049	0,217		0,0002
Réponse globale					
Taux (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95 %	7,0 - 33,5	24,4-57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p		0,029	0,43		0,055
Durée de réponse					
Temps médian (mois)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
25 ^e -75 ^e percentile (mois)	5,5-NA	6,1-NA	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines. ^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines. ^c Par rapport au groupe témoin. NA = non atteint

NO16966 : Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle (pour le bevacizumab), évaluant Avastin à la dose de 7,5 mg/kg en association à la capécitabine orale et à l'oxaliplatine I.V. (XELOX), administré sur un schéma toutes les trois semaines ou Avastin à la dose de 5 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine I.V. (FOLFOX-4), administré sur un schéma toutes les deux semaines. L'étude comportait deux parties : une partie initiale (Partie I) au cours de laquelle les patients ont été randomisés, en ouvert, en deux bras de traitements différents (XELOX et FOLFOX-4) et une autre partie (Partie II) au cours de laquelle les patients ont été randomisés selon un plan factoriel 2x2 avec 4 bras de traitements (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Dans la partie II, Avastin a été administré en double aveugle. Dans la partie II de l'étude, environ 350 patients ont été randomisés dans chacun des quatre groupes.

Tableau 5 : Schéma thérapeutique de l'étude NO16966 (CCRM)

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatine Leucovorine 5-fluorouracile	85 mg/m ² I.V. 2h 200 mg/m ² I.V. 2h 400 mg/m ² I.V. bolus, 600 mg/m ² I.V. 22h	Oxaliplatine au jour 1 Leucovorine au jour 1 et au jour 2 5-fluorouracile I.V. bolus/perfusion, chacun au jour 1 et au jour 2
	Placebo ou Avastin	5 mg/kg I.V. 30-90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, toutes les 2 semaines
XELOX	Oxaliplatine	130 mg/m ² I.V. 2h	Oxaliplatine au jour 1

Mentions légales Avastin

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
ou XELOX+ Avastin	Capécitabine Placebo ou Avastin	1000 mg/m ² voie orale 2 fois par jour 7,5 mg/m ² I.V. 30-90 min	Capécitabine par voie orale (en 2 prises par jour) pendant 2 semaines (suivi d'une semaine sans traitement) Jour 1, avant XELOX, pendant 3 semaines
<i>5-Fluorouracile : injection I.V. en bolus immédiatement après la leucovorine</i>			

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la durée de survie sans progression. Dans cette étude, il y avait deux objectifs principaux : démontrer la non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 et démontrer la supériorité d'Avastin associé à la chimiothérapie (FOLFOX-4 ou XELOX) comparé à la chimiothérapie seule. Ces deux objectifs principaux ont été atteints : • La non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population éligible per-protocole. • La supériorité des bras contenant Avastin versus les bras traités par chimiothérapie seule a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population ITT (Tableau 6). Les analyses secondaires de PFS, basées sur l'évaluation d'un Comité de Revue Indépendant (CRI) et sur les évaluations de la réponse « sous-traitement », ont confirmé la supériorité significative du bénéfice clinique pour les patients traités avec Avastin (voir analyses de sous-groupe du Tableau 6), comme observé lors de l'analyse poolée.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité pour l'analyse de la supériorité (Population ITT, Etude NO16966)

Critères (mois)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumab (n = 699)	p
Critère principal			
Survie sans progression médiane **	8,0	9,4	0,0023
Risque relatif (IC 97,5 %) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Critères secondaires			
Survie sans progression médiane (sous traitement) **	7,9	10,4	<0,0001
Risque relatif (IC 97,5 %)	0,63 (0,52-0,75)		
Taux de réponse globale (revue des Investigateurs) **	49,2 %	46,5 %	
Survie globale médiane*	19,9	21,2	0,0769
Risque relatif (IC 97,5 %)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analyse de la survie globale avec un cut-off au 31 janvier 2007

** Analyse primaire avec un cut-off au 31 janvier 2006

^a relatif au bras contrôle

Dans le bras traité par FOLFOX, la PFS médiane était de 8,6 mois pour le bras placebo et de 9,4 mois pour le bras bevacizumab (risque relatif = 0,89, IC 97,5 % = [0,73 ; 1,08], p=0,1871), les résultats correspondant dans le bras traité par XELOX étant de 7,4 vs 9,3 mois (risque relatif = 0,77, IC 97,5 % = [0,63 ; 0,94], p = 0,0026). Dans les bras FOLFOX, la médiane de survie globale était de 20,3 mois pour le bras placebo et 21,2 mois chez les patients traités par bevacizumab (risque relatif = 0,94, IC 97,5 % = [0,75 ; 1,16], p = 0,4937), les résultats correspondant dans les bras XELOX étant de 19,2 vs 21,4 mois (risque relatif = 0,84, IC 97,5 % = [0,68 ; 1,04], p = 0,0698). ECOG E3200 : Il s'agissait d'une étude de

phase III, randomisée, contrôlée en ouvert, évaluant Avastin 10 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus puis 5FU en perfusion, avec l'oxaliplatine I.V. (FOLFOX-4), administrés selon un schéma toutes les 2 semaines chez les patients ayant déjà été traités précédemment (en seconde ligne) pour un cancer colorectal avancé. Dans les bras sous chimiothérapie, le groupe avec FOLFOX-4 a reçu les mêmes doses, selon le même schéma décrit précédemment dans le Tableau 5 de l'étude NO16966. Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la survie globale, définie entre le temps de la randomisation et celui du décès quelle que soit sa cause. 829 patients ont été randomisés (292 sous FOLFOX-4, 293 sous Avastin + FOLFOX-4 et 244 sous Avastin en monothérapie). L'ajout d'Avastin à FOLFOX-4 a prolongé la survie de manière significative. Une augmentation significative de la survie sans progression et du taux de réponse objective ont également été observés (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Nombre de patients	292	293
Survie globale		
Temps médian (mois)	10,8	13,0
IC 95 %	10,12 - 11,86	12,09 – 14,03
Risque relatif ^b	0,751 (p = 0,0012)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	4,5	7,5
Risque relatif	0,518 (p < 0,0001)	
Taux de réponse objective		
Taux	8,6 %	22,2 %
	(p < 0,0001)	

^a 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^b relatif au groupe contrôle

Aucune différence significative n'a été observée en termes de durée de survie globale entre les patients qui ont reçu Avastin en monothérapie comparés à ceux qui ont été traités avec FOLFOX-4. La survie sans progression et le taux de réponse objective ont été inférieurs dans le groupe avec Avastin en monothérapie comparé à celui avec FOLFOX-4. *ML18147* : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert évaluant Avastin 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine versus chimiothérapie à base de fluoropyrimidine seule, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant progressé après un traitement de 1^{ère} ligne contenant du bevacizumab. Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, histologiquement confirmé et dont la maladie avait progressé, étaient randomisés en proportion égale (1 :1) dans les 3 mois après l'arrêt du bevacizumab utilisé en 1^{ère} ligne de traitement, pour recevoir une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/oxaliplatine ou fluoropyrimidine/irinotécan (la chimiothérapie avait été modifiée en fonction de celle utilisée en première ligne de traitement) avec ou sans bevacizumab. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal était la survie globale définie comme le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. Un total de 820 patients a été randomisé. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine a montré un allongement statistiquement significatif de la survie chez des patients atteints d'un cancer

Mentions légales Avastin

colorectal métastatique ayant progressé après une première ligne de traitement contenant du bevacizumab (ITT=819) (voir tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'étude ML18147 (population ITT)

	ML18147	
	Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine	Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine/irinotécan ou fluoropyrimidine/oxaliplatine + Avastin ^a
Nombre de patients	410	409
<u>Survie Globale</u>		
Médiane (mois)	9,8	11,2
Risque relatif (IC 95%)	0,81 (0,69 ; 0,94) (p = 0,0062)	
<u>Survie sans progression</u>		
Médiane (mois)	4,1	5,7
Risque relatif (IC 95%)	0,68 (0,59 ; 0,78) (p < 0,0001)	
<u>Taux de réponse objective (ORR)</u>		
Nombre de patients inclus dans l'analyse	406	404
Taux	3,9%	5,4%
	(p = 0,3113)	

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines or 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Des améliorations statistiquement significatives de la survie sans progression ont été observées. Le taux de réponse objective était faible dans les deux bras de traitement et la différence n'était pas significative. L'étude E3200 a utilisé une dose de bevacizumab équivalente à 5 mg/kg par semaine chez les patients naïfs de bevacizumab, alors que l'étude ML18147 a utilisé une dose de bevacizumab équivalente à 2,5 mg/kg par semaine chez des patients prétraités par bevacizumab. Une comparaison croisée des études sur les données d'efficacité et de tolérance est limitée en raison de différences entre ces études, plus particulièrement sur les populations de patients, l'exposition préalable au bevacizumab et les traitements de chimiothérapie. Les posologies de bevacizumab de 5 mg/kg par semaine et de 2,5 mg/kg par semaine ont chacune apporté un bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne la survie globale (RR = 0,751 dans l'étude E3200 ; RR = 0,81 dans l'étude ML18147) et la survie sans progression (RR = 0,518 dans l'étude E3200 ; RR = 0,68 dans l'étude ML18147). En termes de tolérance, l'incidence globale des effets indésirables de grades 3 à 5 a été plus élevée dans l'étude E3200 que dans l'étude ML18147. *Cancer du sein métastatique (CSm)* : Deux larges études de phase III avaient pour objectif d'évaluer l'effet d'Avastin en association à deux chimiothérapies distinctes, avec comme critère principal : la Survie Sans Progression (PFS). Une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la PFS a été observée dans chacune des deux études.

Les résultats de PFS pour chaque chimiothérapie de l'indication sont résumés ci-dessous :

- Etude E2100 (paclitaxel) : augmentation de la médiane de PFS de 5,6 mois, risque relatif 0,421 (p < 0,0001, IC 95 % : [0,343 ; 0,516])
- Etude AVF3694g (capécitabine) : augmentation de la médiane de PFS 2,9 mois, risque relatif 0,69 (p = 0,0002, IC 95 % : [0,56 ; 0,84])

Des informations complémentaires sur chaque étude sont présentées ci-dessous.

ECOG E2100 : L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en association au paclitaxel en première ligne de traitement

des patients atteints de cancers du sein métastatique ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique ou en rechute locale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m² en perfusion I.V. d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association à Avastin (10 mg/kg en perfusion I.V. toutes les 2 semaines). Un traitement antérieur de la maladie métastatique par hormonothérapie était autorisé. Un traitement adjuvant antérieur par taxane était autorisé, uniquement s'il avait été terminé au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude. Parmi les 722 patients de l'étude, la majorité (90 %) avait un statut HER2-négatif. Un petit nombre de patients avait un statut inconnu (8 %) ou un statut HER2-positif confirmé (2 %) et avait été précédemment traité par trastuzumab ou considéré comme non éligible au trastuzumab. Par ailleurs, 65 % des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante comportant des taxanes (19 %) et des anthracyclines (49 %). Les patients avec des métastases du système nerveux central, y compris celles antérieurement traitées ou opérées étaient exclus. Dans l'étude E2100, les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Dans les cas où un arrêt prématuré de la chimiothérapie était nécessaire, le traitement par Avastin en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), selon une évaluation de la progression de la maladie faite par les investigateurs de l'étude. De plus, une revue indépendante du critère principal a également été réalisée. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité dans l'étude E2100

Survie Sans Progression				
	Evaluation des Investigateurs*		Evaluation de la Revue indépendante	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Avastin (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ Avastin (n = 368)
Survie sans progression médiane (mois)	5,8	11,4	5,8	11,3
Risque relatif (Hazard Ratio) (IC 95 %)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de réponse (chez les patients ayant une maladie mesurable)				
	Evaluation des Investigateurs		Evaluation de la Revue indépendante	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel /Avastin (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel /Avastin (n = 229)
% de patients avec une réponse objective	23,4	48,0	22,2	49,8
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
* Analyse primaire				
Survie globale				
	Paclitaxel (n = 354)		Paclitaxel/Avastin (n = 368)	
Survie globale médiane (mois)	24,8		26,5	
Risque relatif	0,869			

Mentions légales Avastin

(Hazard Ratio) (IC 95 %)	(0,722 ; 1,046)
Valeur du p	0,1374

Le bénéfice clinique d'Avastin évalué par la PFS a été retrouvé dans tous les sous-groupes testés prévus au protocole (y compris l'intervalle libre sans récurrence, le nombre de sites métastatiques, un traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante et le statut des récepteurs aux estrogènes).

Etude AVF3694g : L'étude AVF3694g était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Avastin en association à une chimiothérapie comparé à une chimiothérapie seule, en traitement de 1^{ère} ligne, chez des patients présentant un cancer du sein métastatique HER-2 négatif ou localement récidivant. La chimiothérapie était choisie à la discrétion de l'investigateur avant la randomisation selon un ratio 2:1, pour recevoir soit une chimiothérapie plus Avastin, soit une chimiothérapie plus placebo. Les choix de chimiothérapies comprenaient la capécitabine, un taxane (particules de protéines liées au paclitaxel, docetaxel), des traitements à base d'anthracyclines (doxorubicine / cyclophosphamide, epirubicine / cyclophosphamide, 5-fluorouracil / doxorubicine / cyclophosphamide, 5-fluorouracil / epirubicine / cyclophosphamide) administrés toutes les 3 semaines. Avastin ou le placebo était administré à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Cette étude comprenait une phase de traitement en aveugle, une phase optionnelle en ouvert après progression et une phase de suivi de la survie. Durant la phase de traitement en aveugle, les patients ont reçu une chimiothérapie en association au médicament (Avastin ou au placebo) toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité limitant le traitement, ou décès. Après progression documentée de la maladie, les patients qui entraient dans la phase optionnelle en ouvert pouvaient recevoir Avastin en ouvert en association à un large choix de traitement de deuxième ligne. Les analyses statistiques ont été réalisées indépendamment pour :

- 1) les patients traités par capécitabine en association à Avastin ou au placebo ;
- 2) les patients traités par une chimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines en association à Avastin ou au placebo.

Le critère principal était la Survie Sans Progression (PFS) basé sur l'évaluation de l'investigateur. Par ailleurs, le critère principal était également évalué par un Comité de Revue Indépendant. Les résultats de cette étude, pour les analyses de survie sans progression et de taux de réponses définies dans le protocole final, pour la cohorte capécitabine de l'étude AVF3694g, indépendante et de puissance nécessaire pour pouvoir conclure, sont présentés dans le tableau 10. Les résultats d'une étude exploratoire de la survie globale avec 7 mois supplémentaires de suivi (environ 46 % des patients étaient décédés) sont également présentés. Le pourcentage de patients ayant reçu Avastin pendant la phase en ouvert était de 62,1 % dans le bras capécitabine + placebo et de 49,9 % dans le bras capécitabine + Avastin.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude AVF3694g : Capécitabine^a et Avastin / Placebo (Cap + Avastin / PI)

Survie sans progression ^b				
	Evaluation des investigateurs		Evaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + Avastin (n = 409)
Médiane de la survie sans progression (mois)	5,7	8,6	6,2	9,8
Risque relatif (hazard ratio) vs bras placebo (IC 95 %)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
valeur du p	0,0002		0,0011	
Taux de réponse (pour les patients avec une maladie mesurable) ^b				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + Avastin (n = 325)	
% de patients avec une réponse objective	23,6		35,4	
valeur du p	0,0097			
Survie globale ^b				
Risque relatif (hazard ratio) vs bras placebo (IC 95 %)	0,88 (0,69, 1,13)			
valeur exploratoire du p	0,33			

^a 1 000 mg/m² administré par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines

^b Cette analyse stratifiée incluait tous les évènements de progression ou de décès exceptés ceux liés à des traitements hors protocole initiés avant que la progression ne soit documentée ; les données de ces patients étaient censurées au moment de la dernière évaluation tumorale avant le début du traitement hors protocole.

Une analyse non stratifiée de la PFS (évaluée par les investigateurs) a été réalisée sans censurer les traitements hors protocole avant progression de la maladie. Les résultats de ces analyses étaient très similaires à ceux de la survie sans progression du critère principal.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : La tolérance et l'efficacité d'Avastin associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, ont été étudiées dans les études E4599 et BO17704. Un bénéfice sur la survie globale a été démontré dans l'étude E4599 avec bevacizumab à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. L'étude BO17704 a démontré que les posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines augmentent la survie sans progression et le taux de réponse. *E4599 :* L'étude E4599 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé (stade IIIb avec épanchement pleural malin), métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde. Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (perfusion IV de paclitaxel 200 mg/m² et de carboplatine ASC = 6,0) (PC) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant 6 cycles maximum de PC, en association avec Avastin à la dose de 15 mg/kg en perfusion IV le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. A l'issue de 6 cycles complets de

Mentions légales Avastin

chimiothérapie carboplatine / paclitaxel ou en cas d'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe Avastin + carboplatine / paclitaxel ont continué à recevoir Avastin en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. 878 patients ont été randomisés dans les 2 groupes. Pendant l'essai, parmi les patients ayant reçu le traitement à l'étude, 32,2 % (136/422) ont reçu entre 7 et 12 administrations d'Avastin et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu 13 administrations ou plus d'Avastin. Le critère principal de l'étude était la durée de survie. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'étude E4599

	Groupe 1 Carboplatine / Paclitaxel	Groupe 2 Carboplatine / Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Temps median (mois)	10,3	12,3
Risque relatif (Hazard ratio)	0,80 (p = 0,003) 95% IC (0,69 – 0,93)	
Survie sans progression (PFS)		
Temps median (mois)	4,8	6,4
Risque relatif (Hazard ratio)	0,65 (p < 0,0001) 95 % IC (0,56 - 0,76)	
Taux de réponse globale		
Taux (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Dans une analyse exploratoire, l'amplitude du bénéfice en survie globale était moins prononcée dans le sous-groupe des patients dont l'histologie était autre qu'un adénocarcinome. **BO17704** : L'étude BO17704 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant Avastin en association au cisplatine et à la gemcitabine *versus* placebo en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade IIIb avec métastases ganglionnaires supraclaviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression, les objectifs secondaires comprenaient la durée de la survie globale. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie à base de sels de platine (CG) : 80 mg/m² de cisplatine en perfusion intraveineuse à J1 et 1 250 mg/m² de gemcitabine par perfusion intraveineuse à J1 et J8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à 6 cycles associé au placebo, soit CG en association à Avastin à la dose de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg en perfusion IV à J1 de chaque cycle de 3 semaines. Dans le bras Avastin, les patients pouvaient recevoir Avastin en monothérapie une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité non acceptable. Les résultats de l'étude montrent que 94 % des patients éligibles (277/296) ont reçu bevacizumab en monothérapie au cycle 7. Une proportion élevée de patients (environ 62 %) ont reçu différents types de traitements anticancéreux non spécifiés par le protocole, ce qui a pu impacter l'analyse de la survie globale. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude BO17704

	Cisplatine / Gemcitabine / placebo	Cisplatine / Gemcitabine / Avastin 7,5 mg/kg Toutes les 3 semaines	Cisplatine / Gemcitabine / Avastin 15 mg/kg Toutes les 3 semaines
Nombre de patients	347	345	351
Survie sans progression (PFS)			
Temps médian (mois)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,75 [0,62 – 0,91]	0,82 [0,68 – 0,98]
Meilleur taux de réponse globale ^a	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^a patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude.

Survie globale			
Temps médian (mois)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,93 [0,78 - 1,11]	1,03 [0,86 - 1,23]

Cancer du rein avancé et /ou métastatique (CRm) : Avastin en association à l'interféron alfa-2a en traitement de première ligne du cancer du rein avancé et /ou métastatique (BO17705) : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance d'Avastin en association à l'interféron (IFN) alfa-2a comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du CRm. Les 649 patients randomisés (641 traités) avaient un score de performance KPS (Karnofsky Performance Status) ≥ 70 %, et ne présentaient aucune métastase du SNC, ni dysfonctionnement organique. Les patients ont subi une néphrectomie pour un carcinome rénal primitif. Avastin à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines était administré jusqu'à progression de la maladie. L'IFN alfa-2a était administré pendant 52 semaines ou jusqu'à progression de la maladie à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, avec une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine autorisée en deux paliers. Les patients ont été stratifiés en fonction du pays et du score de Motzer et les groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs pronostiques. L'objectif principal de l'étude était la survie globale et les objectifs secondaires incluaient la survie sans progression. L'addition d'Avastin à l'IFN alpha-2a a significativement augmenté la survie sans progression et le taux de réponse tumorale objective. Ces résultats ont été confirmés par une revue radiologique indépendante. Toutefois, l'augmentation de 2 mois du critère principal, la survie globale, n'a pas été cliniquement significative (HR = 0,91). Une proportion importante de patients (approximativement 63 % IFN/placebo; 55 % Avastin/IFN) ont reçu après l'étude des traitements anticancéreux non spécifiés initialement dans le protocole, dont des agents antinéoplasiques, ce qui peut avoir eu un impact sur l'analyse de la survie globale. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 13.

Mentions légales Avastin

Tableau 13 : Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Nombre de patients	322	327
Survie sans progression Médiane (mois)	5,4	10,2
Risque relatif (Hazard ratio) Intervalle de confiance 95 %	0,63 0,52-0,75 (p < 0,0001)	
Taux de réponse objective (%) chez les patients ayant une lésion mesurable	289	306
n Taux de réponse	12,8 %	31,4 %
	(p < 0,0001)	

^a Interféron alfa-2a 9 MUI 3x/semaine. ^b Bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines

Survie globale Médiane (mois)	21,3	23,3
Risque relatif (Hazard ratio) Intervalle de confiance 95 %	0,91 0,76 ; 1,10 (valeur du p = 0,3360)	

Un modèle exploratoire de régression multivariée de Cox utilisant une méthode de sélection pas à pas (backward) a identifié des facteurs pronostiques à l'inclusion qui étaient fortement associés à la survie indépendamment du traitement : sexe, nombre de leucocytes, plaquettes, perte de poids dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude, nombre de site métastatiques, somme des plus grands diamètres des lésions cibles, score de Motzer. L'ajustement de ces facteurs à l'inclusion a conduit à un risque relatif pour le traitement de 0,78 (IC 95 % [0,63 ; 0,96], p = 0,0219), indiquant une réduction du risque de décès de 22 % dans le bras Avastin + IFN alpha-2a comparé au bras IFN alpha-2a. Comme pré-spécifié dans le protocole, la dose d'IFN alpha-2a a été réduite de 9 MUI à 6 MUI, ou 3 MUI trois fois par semaine chez 97 patients du groupe IFN alpha-2a et 131 patients du groupe Avastin. D'après le taux de survie sans progression de la maladie au cours du temps, cette réduction de la dose d'IFN alpha-2a ne semble pas avoir eu d'effet sur l'efficacité de l'association Avastin et IFN alpha-2a, comme démontré par l'analyse en sous-groupe. Les 131 patients du groupe Avastin + IFN alpha-2a ayant reçu une dose d'IFN alpha-2a réduite et maintenue à 6 ou 3 MUI, ont présenté un taux de survie sans progression de la maladie à 6, 12 et 18 mois de respectivement 73, 52 et 21 %, comparés à 61, 43 et 17 % dans la population totale des patients ayant été traités par Avastin + IFN alpha-2a. AVF2938 : Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, en double aveugle, comparant l'administration d'Avastin à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et la même posologie d'Avastin en association à 150 mg par jour d'erlotinib, chez les patients souffrant de cancer du rein métastatique à cellules claires. Un total de 104 patients a été randomisé pour recevoir le traitement : 53 patients ont reçu 10 mg/kg d'Avastin toutes les 2 semaines plus placebo et 51 patients ont reçu 10 mg/kg d'Avastin toutes les 2 semaines plus 150 mg par jour d'erlotinib. L'analyse du critère principal de l'étude n'a montré aucune différence entre le groupe Avastin + placebo et le groupe Avastin + erlotinib (survie sans progression médiane de 8,5 mois contre 9,9 mois). Sept patients de chaque groupe ont présenté une réponse objective. L'association de l'erlotinib au bevacizumab n'a pas entraîné d'augmentation de la survie globale (risque relatif, 1,764 ; p = 0,1789), de la durée de réponse objective (6,7 vs 9,1 mois) ou du temps de progression des symptômes (risque relatif, 1,1172 ; p = 0,5076). AVF0890 :

Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab *versus* placebo. Un total de 116 patients a été randomisé pour recevoir 3 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines (n = 39), 10 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines (n = 37) ou un placebo (n = 40). Une analyse intermédiaire a montré qu'il y avait une prolongation significative du temps jusqu'à progression de la maladie dans le groupe traité par 10 mg/kg de bevacizumab comparé au groupe placebo (risque relatif, 2,55 ; $p < 0,001$). Il y avait une petite différence, à la limite de la significativité, dans le temps jusqu'à progression de la maladie entre le groupe traité par 3 mg/kg de bevacizumab et le groupe placebo (risque relatif, 1,26 ; $p = 0,053$). Cinq patients ont présenté une réponse objective (partielle), et chacun d'entre eux avait reçu la dose de 10 mg/kg de bevacizumab ; le taux de réponse objective pour la dose de 10 mg/kg était de 10 %. *Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif : Traitement de première ligne du cancer de l'ovaire* : La tolérance et l'efficacité d'Avastin, en traitement de première ligne chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, ont été étudiées dans deux essais de phase III (GOG-0218 et BO17707) qui évaluaient l'effet de l'ajout d'Avastin au carboplatine et au paclitaxel comparé à un traitement de chimiothérapie seul. *GOG-0218* : L'étude GOG-0218 était une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, à trois bras, évaluant l'effet de l'ajout d'Avastin à un traitement de chimiothérapie approuvé (carboplatine et paclitaxel) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV). Les patientes ayant préalablement reçu pour un cancer de l'ovaire un traitement avec du bevacizumab, ou un traitement systémique anticancéreux (par exemple : chimiothérapie, traitement avec un anticorps monoclonal, traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ou traitement hormonal) ou une radiothérapie abdominale ou pelvienne étaient exclues de l'étude. Un total de 1873 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les trois bras suivants : • Bras CPP : Cinq cycles de placebo (à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivi du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. • Bras CPB15 : Cinq cycles d'Avastin (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. • Bras CPB15+ : Cinq cycles d'Avastin (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (ASC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis d'Avastin en monothérapie (15 mg/kg toutes les 3 semaines) pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. La majorité des patientes incluses dans l'étude était de type caucasien (87 % dans les 3 bras) ; l'âge médian était de 60 ans dans les bras CPP et CPB15 et de 59 ans dans le bras CPB15+ ; 29 % des patientes des bras CPP et CPB15 et 26 % des patientes du bras CPB15+ avaient plus de 65 ans. Globalement, environ 50 % des patientes avaient un indice de performance GOG de 0 à l'inclusion, 43 % un indice de performance GOG de 1 et 7 % un indice de performance GOG de 2. La plupart des patientes étaient atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (82 % dans les bras CPP et CPB15, 85 % dans le bras CPB15+) ; viennent ensuite celles atteintes d'un cancer péritonéal primitif (16 % dans le bras CPP, 15 % dans le bras CPB15, 13 % dans le bras CPB15+), puis enfin celles atteintes d'un cancer des trompes de Fallope (1 % dans le bras CPP, 3 % dans le bras CPB15, 2 % dans le bras CPB15+). La majorité des patientes avait un adénocarcinome de type histologique séreux (85 % dans les bras CPP et CPB15, 86 % dans le bras CPB15+). Globalement, environ 34 % des patientes avaient une maladie résiduelle macroscopique de stade FIGO III après exérèse optimale, 40 % des patientes avaient une maladie résiduelle macroscopique de stade FIGO III après exérèse suboptimale et 26 % étaient de stade IV. Le critère principal était la survie sans progression (PFS) basée sur l'évaluation de la progression de la maladie par les investigateurs, à partir de scanners, du taux du marqueur CA 125 ou d'une détérioration symptomatique durant le protocole. Par ailleurs, une analyse prédéfinie des données censurant les événements de progression définis sur la base de l'augmentation du CA 125 a été conduite, ainsi qu'une revue indépendante de la PFS déterminée par les

Mentions légales Avastin

scanners. L'objectif principal d'amélioration de la PFS a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul (CPB15+), ont eu une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la PFS, comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule (carboplatine et paclitaxel) en première ligne. Aucun bénéfice cliniquement pertinent en PFS n'a été observé chez les patientes ayant reçu du bevacizumab en association à la chimiothérapie et n'ayant pas continué à recevoir du bevacizumab seul (CPB15). Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude GOG-0218

Survie sans progression (PFS) ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,6	11,6	14,7
Risque relatif (Hazard ratio) (Intervalle de confiance de 95 %) ²		0,89 (0,78 ; 1,02)	0,70 (0,61 ; 0,81)
Valeur du p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Taux de réponse objective ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% de patientes avec une réponse objective	63,4	66,2	66,0
Valeur du p		0,2341	0,2041
Survie Globale ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Médiane de survie globale (mois)	40,6	38,8	43,8
Risque relatif (Hazard Ratio) (Intervalle de confiance de 95 %) ²		1,07 (0,91 ; 1,25)	0,88 (0,75 ; 1,04)
Valeur du p ³		0,2197	0,0641

¹ Les investigateurs ont évalué l'analyse de la PFS spécifiée au protocole GOG (données de progression CA 125 et traitements hors protocole avant progression de la maladie non censurés) à la date du 25 février 2010 (cut-off).

² Relatif au bras contrôle. Valeur du p (test du log-rank unilatéral)

³ Test du log-rank unilatéral

⁴ Soumis à une valeur seuil de p de 0,0116

⁵ Patientes ayant une maladie mesurable initialement

⁶ Analyse de la survie globale finale évaluée au moment où 46,9 % des patientes étaient décédées.

Des analyses prédéfinies de la PFS ont été conduites, toutes avec un cut-off au 29 septembre 2009. Les résultats de ces analyses prédéfinies sont comme suit : • L'analyse prévue au protocole de la PFS évaluée par les investigateurs (données de progression CA 125 et traitements hors protocole non censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,71 (IC 95 % : 0,61-0,83, valeur de p du test du log-rank unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de PFS de 10,4 mois dans le bras CPP et de 14,1 mois dans le bras CPB15+. • L'analyse primaire de la PFS évaluée par les investigateurs (données de progression CA 125 et traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,62 (IC 95 % : 0,52-0,75, valeur de p du test du log-rank

unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de PFS de 12,0 mois dans le bras CPP et de 18,2 mois dans le bras CPB15+. • L'analyse de la PFS déterminée par le comité de revue indépendant (traitements hors protocole censurés) a montré un risque relatif stratifié de 0,62 (IC 95 % : 0,50-0,77, valeur de p du test du log-rank unilatéral < 0,0001) quand le bras CPB15+ est comparé au bras CPP, avec une médiane de PFS de 13,1 mois dans le bras CPP et de 19,1 mois dans le bras CPB15+. Des analyses de la PFS en sous-groupe, par stade de la maladie et statut de l'exérèse, sont résumées dans le Tableau 15. Ces résultats démontrent une robustesse de l'analyse de la PFS telle que présentée dans le Tableau 14.

Tableau 15 : Résultats de la PFS¹ par stade de la maladie et statut de l'exérèse de l'étude GOG-0218

Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse optimale ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Médiane de la survie sans progression (mois)	12,4	14,3	17,5
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,81 (0,62 ; 1,05)	0,66 (0,50 ; 0,86)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse suboptimale ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	10,9	13,9
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,93 (0,77 ; 1,14)	0,78 (0,63 ; 0,96)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade IV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Médiane de la survie sans progression (mois)	9,5	10,4	12,8
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,90 (0,70 ; 1,16)	0,64 (0,49 ; 0,82)

¹ Les investigateurs ont évalué l'analyse de la PFS spécifiée au protocole GOG (données de progression CA 125 et traitements hors protocole avant progression de la maladie non censurés) à la date du 25 février 2010 (cut-off).

² Avec une maladie résiduelle macroscopique

³ 3,7 % de la population globale de patientes randomisées avaient une maladie de stade IIIB

⁴ Relatif au bras contrôle.

BO17707 (ICON7) : L'étude BO17707 était une étude de phase III, à deux bras, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert comparant l'effet de l'ajout d'Avastin à l'association carboplatine plus paclitaxel chez des patientes, atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de stade FIGO I ou IIA (Grade 3 ou histologie à cellules claires uniquement ; n=142), ou de stade de FIGO IIB – IV (tous les grades et tous les types histologiques ; n=1386), après chirurgie (NCI-CTCAE v.3). Les patientes ayant préalablement reçu pour un cancer de l'ovaire un traitement avec du bevacizumab, ou un traitement systémique anticancéreux (par exemple : chimiothérapie, traitement avec un anticorps monoclonal, traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ou un traitement hormonal) ou une radiothérapie abdominale ou pelvienne, étaient exclues de l'étude. Un total de 1 528 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les deux bras suivants : • Bras CP : carboplatine (ASC 6) et paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles d'une durée de 3 semaines. • Bras CPB 7,5+ : carboplatine (ASC 6) et paclitaxel

Mentions légales Avastin

(175 mg/m²) pendant 6 cycles d'une durée de 3 semaines plus Avastin (7,5 mg/kg toutes les 3 semaines) pendant 12 mois maximum (Avastin démarrait au cycle 2 de la chimiothérapie si le traitement avait été initié dans les 4 semaines suivant la chirurgie ou au cycle 1 si le traitement avait été initié plus de 4 semaines après la chirurgie). La majorité des patientes incluses dans l'étude était de type caucasien (96 %) ; l'âge médian était de 57 ans dans les deux bras de traitement, 25 % des patientes de chaque bras avaient 65 ans ou plus et environ 50 % des patientes avaient un indice de performance ECOG de 1 ; 7 % des patientes de chaque bras avaient un indice de performance ECOG de 2. La majorité des patientes était atteinte d'un cancer épithélial de l'ovaire (87,7 %) ; viennent ensuite celles atteintes d'un cancer péritonéal primitif (6,9 %), puis celles atteintes d'un cancer des trompes de Fallope (3,7 %) ou celles ayant un mixte des 3 origines (1,7 %). La plupart des patientes étaient de stade FIGO III (68 % dans les deux bras), puis 13 % et 14 % de stade FIGO IV, 10 % et 11 % de stade FIGO II et 9 % et 7 % de stade FIGO I. La majorité des patientes de chaque bras de traitement (74 % et 71 %) avaient des tumeurs primaires peu différenciées (Grade 3) lors de la randomisation (NCI-CTCAE v.3). L'incidence de chaque sous-type histologique du cancer épithélial de l'ovaire était similaire entre les deux bras de traitement ; 69 % des patientes dans chaque bras de traitement avaient un adénocarcinome de type histologique séreux. Le critère principal était la survie sans progression (PFS), évaluée par les investigateurs selon RECIST. L'objectif principal d'amélioration de la PFS a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul pendant 18 cycles au maximum, ont eu une amélioration de la PFS statistiquement significative comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule (carboplatine et paclitaxel) en première ligne. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Résultats d'efficacité de l'étude BO17707 (ICON7)

Survie sans progression (PFS)		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Médiane de la survie sans progression PFS (mois) ²	16,9	19,3
Risque relatif [Intervalle de confiance de 95 %] ²	0,86 [0,75; 0,98] (valeur du p = 0,0185)	
Taux de réponse objective ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taux de réponse	54,9 %	64,7 %
	(p-value = 0,0188)	
Survie globale ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Médiane (mois)	Non atteinte	Non atteinte
Risque relatif [Intervalle de confiance de 95 %]	0,85 [0,70; 1,04] (valeur du p = 0,1167)	

¹ Chez les patientes ayant une maladie mesurable au moment de la randomisation.

² Analyse de la PFS évaluée par les investigateurs à la date du 30 novembre 2010 (cut-off).

³ Analyse exploratoire de la survie globale au moment où environ 25 % des patientes étaient décédées.

L'analyse primaire de la PFS évaluée par les investigateurs à la date du 28 février 2010 (cut-off) montre un risque relatif non stratifié de 0,79 (IC 95 % : 0,68 ; 0,91, valeur du p du test du log-rank bilatéral 0,0010) avec une médiane de PFS de 16,0 mois dans le bras CP et de

18,3 mois dans le bras CPB 7,5+. Des analyses de la PFS en sous-groupe, par stade de la maladie et statut de l'exérèse, sont résumées dans le Tableau 17. Ces résultats démontrent une robustesse de l'analyse primaire de la PFS telle que présentée dans le Tableau 16.

Tableau 17 : Résultats de la PFS¹ par stade de la maladie et statut de l'exérèse de l'étude BO17707 (ICON7)

Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse optimale ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Médiane de la survie sans progression (mois)	17,7	19,3
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,89 (0,74 ; 1,07)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade III après exérèse suboptimale ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	16,9
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,67 (0,52 ; 0,87)
Patientes randomisées ayant une maladie de stade IV		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Médiane de la survie sans progression (mois)	10,1	13,5
Risque relatif (IC 95 %) ⁴		0,74 (0,55 ; 1,01)

¹ Les investigateurs ont évalué l'analyse de la PFS à la date du 30 novembre 2010 (cut-off).

² Avec ou sans maladie résiduelle macroscopique

³ 5,8 % de la population globale de patientes randomisées avaient une maladie de stade IIIB

⁴ Relatif au bras contrôle.

Cancer de l'ovaire en rechute : AVF4095g : La tolérance et l'efficacité d'Avastin chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant sensible aux sels de platine, qui n'avaient pas reçu précédemment de chimiothérapie dans le cadre de leur récurrence ou de traitement antérieur par Avastin, ont été étudiées dans un essai de phase III randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo (AVF4095g). L'étude comparait l'effet de l'ajout d'Avastin à la chimiothérapie carboplatine et gemcitabine, suivi d'Avastin en monothérapie jusqu'à progression, à un traitement de chimiothérapie carboplatine et gemcitabine seul. Seules ont été incluses dans cette étude, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, histologiquement documenté et ayant récidivé plus de 6 mois après le traitement de chimiothérapie à base de sels de platine, qui n'avaient pas reçu préalablement de chimiothérapie dans le cadre de leur récurrence et qui n'ont pas été traitées préalablement par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. Un total de 484 patientes atteintes d'une maladie mesurable a été randomisé, en proportion égale (1 : 1), dans les deux bras suivants : • Carboplatine (ASC 4, Jour 1) et gemcitabine (1 000 mg/m², Jours 1 et 8) suivis du placebo toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis du placebo (toutes les 3 semaines) seul jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. • Carboplatine (ASC 4, Jour 1) et gemcitabine (1 000 mg/m², Jours 1 et 8) suivis d'Avastin (15 mg/kg, Jour 1) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis d'Avastin (15 mg/kg toutes les 3 semaines) seul jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère

Mentions légales Avastin

principal était la survie sans progression (PFS), évaluée par les investigateurs selon RECIST 1.0 mis à jour. Les critères supplémentaires comprenaient la réponse objective, la durée de la réponse, la survie globale et la tolérance. Une revue indépendante de critère principal a également été conduite. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité de l'étude AVF4095

Survie sans progression				
	Evaluation des investigateurs		Evaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
Traitements hors protocole non censurés				
Médiane de la survie sans progression (mois)	8,4	12,4	8,6	12,3
Risque relatif (IC 95 %)	0,524 [0,425 ; 0,645]		0,480 [0,377 ; 0,613]	
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Traitements hors protocole censurés				
Médiane de la survie sans progression (mois)	8,4*	12,4*	8,6	12,3
Risque relatif (IC 95 %)	0,484 [0,388 ; 0,605]*		0,451 [0,351 ; 0,580]	
Valeur du p	< 0,0001*		< 0,0001	
Taux de réponse objective				
	Evaluation des investigateurs		Evaluation du Comité de Revue Indépendant	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% de patientes avec une réponse objective	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
Valeur du p	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale**				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
Médiane de la survie globale (mois)	33,7		33,4	
Risque relatif (IC 95 %)	0,96 [0,760 ; 1,214]			
Valeur du p	0,7360			

* Analyse primaire

** Analyse intermédiaire de la survie globale spécifique au protocole, réalisée au moment où environ 59 % des patientes étaient décédées. Les analyses de la survie sans progression en sous-groupe dépendant du moment de la rechute après le dernier traitement à base de sels de platine, sont résumées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Survie sans progression entre le dernier traitement à base de sels de platine et la rechute

Temps depuis le dernier traitement à base de sels de platine et la rechute	Evaluation des investigateurs	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
6- 12 mois (n = 202)		
Médiane	8,1	10,6
Risque relatif (IC 95 %)	0,35 (0,24 - 0,51)	
> 12 mois (n = 282)		
Médiane	10,2	12,5
Risque relatif (IC 95 %)	0,57 (0,41 – 0,79)	

Population pédiatrique : L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bevacizumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le carcinome mammaire, l'adénocarcinome du côlon et du rectum, le carcinome bronchique (carcinomes à petites cellules et non à petites cellules), le carcinome du rein et urothélial (exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein, du carcinome et de la tumeur rhabdoïde du rein), le carcinome ovarien (exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs à cellules germinales), le carcinome des trompes de Fallope (exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs à cellules germinales) et le carcinome péritonéal (exclusion des blastomes et des sarcomes). Aucune activité anti-tumorale n'a été observée dans le cadre de deux études parmi un total de 30 enfants âgés de plus de 3 ans, atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression, traités par du bevacizumab et de l'irinotecan. Il n'y a pas assez d'informations permettant de déterminer la tolérance et l'efficacité du bevacizumab chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué. Dans une étude à un seul bras (PBTC-022), 18 enfants atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression autre que pontique (dont 8 patients atteints d'un glioblastome [de grade IV selon la classification de l'OMS], 9 d'un astrocytome anaplasique [grade III] et 1 d'un oligodendrogliome anaplasique [grade III]) ont été traités par du bevacizumab (10mg/kg) à deux semaines d'intervalle puis par du bevacizumab en association au CPT-11 (125-350 mg/m²) une fois toutes les deux semaines jusqu'à progression. Aucune réponse radiologique objective (partielle ou complète) (selon les critères de MacDonald) n'a été observée. La toxicité et les effets indésirables comprenaient l'hypertension artérielle, la fatigue ainsi que des ischémies du SNC avec déficit neurologique aigu. Dans une série rétrospective monocentrique, 12 enfants atteints d'un gliome de haut grade en rechute ou en progression (3 de grade IV selon la classification de l'OMS, 9 de grade III), ont été traités de manière consécutive (de 2005 à 2008) par du bevacizumab (10 mg/kg) et de l'irinotecan (125 mg/m²) toutes les deux semaines. Il n'y a eu aucune réponse complète et deux réponses partielles (selon les critères de MacDonald).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : Les données pharmacocinétiques disponibles pour le bevacizumab proviennent de dix études cliniques réalisées chez des patients atteints de tumeurs solides. Dans toutes les études cliniques, le bevacizumab était administré par perfusion I.V. La vitesse de perfusion était ajustée en fonction de la tolérance, la durée de la perfusion initiale étant de 90 minutes. La pharmacocinétique du bevacizumab était linéaire aux doses allant de 1 à 10 mg/kg.

Distribution : La valeur caractéristique du volume du compartiment central (V_c) des patients était de 2,73 L pour les femmes et de 3,28 L pour les hommes, ce qui est dans l'intervalle des valeurs rapportées pour les IgGs et les autres anticorps monoclonaux. La valeur caractéristique du volume du compartiment périphérique (V_p) était de 1,69 L pour les femmes

Mentions légales Avastin

et de 2,35 L pour les hommes lorsque le bevacizumab est administré avec des agents antinéoplasiques. Après correction selon le poids corporel, le V_c était plus important ($\square$ 20 %) chez les hommes que chez les femmes.

Métabolisme : L'évaluation du métabolisme du bevacizumab chez le lapin après administration I.V. unique de 125 I-bevacizumab indiquait que le profil métabolique était similaire à celui attendu pour une molécule d'IgG native ne se liant pas au VEGF. Le métabolisme et l'élimination du bevacizumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, y compris les cellules endothéliales, et ne sont pas intrinsèquement liés à une élimination rénale et hépatique. La liaison de l'IgG au récepteur FcRn conduit à la protection vis-à-vis du métabolisme cellulaire et à la longue demi-vie terminale.

Elimination : La valeur de la clairance des patients est en moyenne égale à 0,188 L/jour chez la femme et à 0,220 L/jour chez l'homme. Après correction selon le poids corporel, la clairance du bevacizumab était plus importante ($\square$ +17 %) chez les hommes que chez les femmes. Selon un modèle à deux compartiments, la demi-vie d'élimination est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme. Une albuminémie basse et une charge tumorale élevée sont généralement indicateurs d'une sévérité de la maladie. La clairance du bevacizumab était accélérée d'environ 30 % chez les patients avec un taux bas d'albumine et de 7 % chez les patients avec charge tumorale élevée comparés à des patients typiques avec des valeurs médianes d'albuminémie et de charge tumorale.

Pharmacocinétique dans des populations particulières : La pharmacocinétique de population a été analysée afin d'évaluer les effets de caractéristiques démographiques. Les résultats obtenus n'ont révélé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du bevacizumab en fonction de l'âge. *Insuffisants rénaux :* La pharmacocinétique du bevacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal, puisque le rein n'est pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion du bevacizumab. *Insuffisants hépatiques :* La pharmacocinétique du bevacizumab n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique, puisque le foie n'est pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion du bevacizumab.

Population pédiatrique : La pharmacocinétique du bevacizumab a été étudiée chez un nombre limité de patients pédiatriques. Les résultats des données pharmacocinétiques suggèrent que le volume de distribution et la clairance du bevacizumab étaient comparables à ceux des adultes ayant des tumeurs solides.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Lors d'études d'une durée atteignant 26 semaines chez le singe cynomolgus, à des concentrations sériques moyennes en bevacizumab inférieures aux concentrations thérapeutiques moyennes attendues en clinique, une dysplasie pharyngée a été observée chez les jeunes animaux dont les cartilages de conjugaison n'étaient pas soudés. Chez les lapins, le bevacizumab a inhibé la cicatrisation de plaies à des doses inférieures à celles proposées en clinique. Ces effets sur la cicatrisation des plaies se sont avérés totalement réversibles. Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel mutagène et carcinogène du bevacizumab. Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fertilité. Un effet indésirable sur la fécondité féminine est cependant prévisible, car des études de la toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé une inhibition de la maturation des follicules ovariens, une raréfaction ou absence des corps jaunes et une diminution associée du poids des ovaires et de l'utérus ainsi qu'une réduction du nombre de cycles menstruels. Le bevacizumab s'est révélé embryotoxique et tératogène après administration chez le lapin. Les effets observés incluaient des diminutions du poids corporel maternel et fœtal, un nombre accru de résorptions fœtales et une majoration de l'incidence d'altérations fœtales squelettiques et macroscopiques spécifiques. Une issue fœtale défavorable a été observée à toutes les doses examinées, dont la plus basse a résulté en des concentrations sériques moyennes près de 3 fois plus élevées que chez des patients recevant 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

INCOMPATIBILITES : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation. Un profil de dégradation concentration dépendant a été observé pour bevacizumab après dilution dans des solutions de glucose (5 %).

CONSERVATION : Flacon (non ouvert) : 2 ans. Médicament dilué : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION : Avastin doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie afin d'assurer la stérilité de la solution préparée. Le volume de bevacizumab nécessaire à la préparation doit être prélevé et dilué dans le volume d'administration requis avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution finale de bevacizumab doit être maintenue entre 1,4 mg/ml et 16,5 mg/ml. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter des particules et des décolorations avant leur administration. Avastin est à usage unique compte tenu qu'il ne contient pas de conservateur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Aucune incompatibilité entre Avastin et les poches ou les dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine n'a été observée.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. L'indication dans le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif dans le traitement de la maladie récidivante n'a pas encore été évaluée par la Commission de Transparence.

NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS : Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 1 flacon (verre) de 4 ml : EU/1/04/300/001, CIP 34009566 20074 - 1 flacon (verre) de 16 ml : EU/1/04/300/002, CIP 34009566 20135.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Roche Registration Limited – 6 Falcon Way - Shire Park – Welwyn Garden City AL7 1TW - Royaume-Uni.

REPRESENTANT LOCAL : ROCHE - 30, cours de l'Île Seguin - 92650 Boulogne Billancourt Cedex - Tél. 01 47 61 40 00.

DATE D'APPROBATION/REVISION : Décembre 2012 – V0113.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

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 0147614000.

Herceptin[®] *(trastuzumab)*

- Cancer du sein *Page 48*
- Cancer gastrique métastatique *Page 50*
- Mentions légales Herceptin *Page 51*

Herceptin – Cancer du sein métastatique

Herceptin – Cancer du sein métastatique	
INDICATION (RCP 4.1)	Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 : • en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas (<i>AMM le 28 août 2000</i>). • en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé (<i>AMM le 28 août 2000</i>). • en association avec le docetaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (<i>AMM le 10 juin 2004</i>). • en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab (<i>AMM le 24 avril 2007</i>).
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Les patients atteints de cancer du sein métastatique doivent être traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	• Administration toutes les trois semaines La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. • Administration hebdomadaire La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	• Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non prétraités par l'association trastuzumab-paclitaxel. • Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes.
SNA Situation non acceptable (RBU)	• Cancers du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-

Herceptin – Cancer du sein précoce	
INDICATION (RCP 4.1)	Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 : • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1 du RCP) (<i>AMM le 22 mai 2006</i>). • après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel (<i>AMM le 20 avril 2011</i>). • en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine (<i>AMM le 20 avril 2011</i>). • en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (<i>AMM le 19 décembre 2011</i>). Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par Herceptin pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines • Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. • Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU*)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU*)	• Cancers du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-

*RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Ansm/HAS). Bilan Juillet 2012 Herceptin (trastuzumab)

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0)

Herceptin – Cancer gastrique métastatique

Herceptin – Cancer gastrique métastatique	
INDICATION (RCP 4.1)	Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique (<i>AMM le 19 janvier 2010</i>). Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées (voir rubriques 4.4 et 5.1).
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Les patients atteints de cancer gastrique métastatique doivent être traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	Administration toutes les trois semaines La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

HERCEPTIN® 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

COMPOSITION : Un flacon contient 150 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques. La solution reconstituée de Herceptin contient 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipients : chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, dihydrate d' α , α -tréhalose, polysorbate 20. Herceptin est une poudre lyophilisée blanche à jaune pâle.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Cancer du sein :

Cancer du sein métastatique : Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas ;
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Cancer du sein précoce : Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir Propriétés pharmacodynamiques) ;
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel ;
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Cancer gastrique métastatique : Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+, ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement (Voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). Le traitement par Herceptin ne

Mentions légales Herceptin

doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Cancer du sein métastatique : Administration toutes les trois semaines : La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. **Administration hebdomadaire :** La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge. **Administration en association avec le paclitaxel ou le docetaxel :** Dans les études pivotales (H0648g, M77001), le paclitaxel ou le docetaxel a été administré le lendemain de la première dose de Herceptin (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du paclitaxel ou du docetaxel) et immédiatement après les doses suivantes de Herceptin, si la dose précédente de Herceptin a été bien tolérée. **Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase :** Dans l'étude pivot (BO16216), Herceptin et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration de Herceptin et de l'anastrozole (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase).

Cancer du sein précoce : Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines : Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines. (Voir Propriétés pharmacodynamiques pour les posologies de la chimiothérapie associée).

Cancer gastrique métastatique : Administration toutes les trois semaines : La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Cancer du sein (précoce et métastatique) et cancer gastrique métastatique : Durée du traitement : Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par Herceptin pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement. **Réduction des doses :** Aucune réduction de la dose de Herceptin n'a été effectuée lors des essais cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais pendant cette période, en raison des complications neutropéniques, ils doivent être étroitement surveillés. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du paclitaxel, du docetaxel ou d'un inhibiteur de l'aromatase pour la réduction ou le report de la dose. **Oubli de dose :** Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de Herceptin dans un délai d'une semaine ou moins, la dose habituelle d'entretien (administration hebdomadaire : 2 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) doit être administrée dès que possible. Il ne faut pas attendre le cycle suivant. Les doses d'entretien suivantes (administration hebdomadaire : 2 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) seront administrées selon le calendrier précédemment établi. Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de Herceptin dans un délai de plus d'une semaine, une nouvelle dose de charge de Herceptin en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes (administration hebdomadaire : 4 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 8 mg/kg) doit être administrée. Les doses d'entretien suivantes de Herceptin (administration hebdomadaire : 2 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) seront administrées à partir de cette nouvelle dose de charge (administration hebdomadaire : chaque semaine ; administration toutes les trois

semaines : toutes les trois semaines). *Populations particulières de patients* : Des données cliniques montrent que l'élimination de Herceptin n'est pas modifiée par l'âge ni par la créatinémie (voir Propriétés pharmacocinétiques). Dans les essais cliniques, aucune réduction des doses de Herceptin n'a été pratiquée chez les patients âgés. Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, dans l'analyse des données pharmacocinétiques, il n'a pas été montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab. *Population pédiatrique* : Herceptin ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. *Mode d'administration* : La dose de charge de Herceptin doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Le produit ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. La perfusion intraveineuse de Herceptin doit être administrée par un professionnel de santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un kit d'urgence doit être disponible. Les patients doivent être surveillés pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes pour des symptômes tels que fièvre, frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables). L'interruption ou la diminution de la vitesse de la perfusion peuvent aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Pour les instructions sur l'utilisation et la manipulation de Herceptin, voir précautions particulières d'élimination et manipulation.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients. Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendante.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : L'étude de HER2 doit être effectuée dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses (Voir Propriétés pharmacodynamiques). A ce jour, aucune donnée d'études cliniques n'est disponible concernant le re-traitement des patients déjà traités par Herceptin en situation adjuvante.

Cardiotoxicité : Considérations générales : Une insuffisance cardiaque (classe II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) a été observée chez les patients recevant Herceptin seul ou en association avec le paclitaxel ou le docetaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Cette insuffisance cardiaque peut être modérée à sévère et voire même d'issue fatale (voir Effets indésirables). Tous les patients susceptibles d'être traités par Herceptin, et en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide (AC), doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant : anamnèse et examen clinique, ECG, échocardiogramme, ou scintigraphie cardiaque (MUGA) ou imagerie par résonance magnétique. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par Herceptin. Parce que la demi-vie d'élimination de Herceptin est d'environ 4 à 5 semaines, Herceptin peut persister dans la circulation pendant 20 à 25 semaines après l'arrêt du traitement. Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt de Herceptin peuvent présenter un risque accru de cardiotoxicité. Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 25 semaines après l'arrêt de Herceptin. Si des anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée avec précaution. Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les patients ayant développé un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique peuvent faire l'objet de contrôles plus fréquents (par exemple toutes les 6 à 8 semaines). Si les patients montrent

Mentions légales Herceptin

une diminution persistante de leur fonction ventriculaire gauche, mais restent asymptomatiques, le médecin devra envisager l'interruption du traitement, si aucun bénéfice clinique du traitement par Herceptin n'a été observé. Les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, des antécédents d'hypertension ou une pathologie coronarienne documentée, ainsi que les patients atteints d'un cancer du sein précoce dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure ou égale à 55 % devront être traités avec précaution. Si la FEVG diminue de 10 points de fraction d'éjection (FE) par rapport à sa valeur initiale ET qu'elle est inférieure à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée, ou qu'elle s'est détériorée, l'arrêt du traitement par Herceptin doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi. Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît lors du traitement par Herceptin, elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés pour cette pathologie. Chez les patients développant une insuffisance cardiaque cliniquement significative, l'arrêt du traitement par Herceptin doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par Herceptin chez les patients présentant une cardiotoxicité n'a pas été étudié de manière prospective. Cependant, la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque dans les études pivotales (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, NSABP B31, NCCTG N9831, BCIRG 006, MO16432) ont montré une amélioration avec un traitement médical standard. Celui-ci comportait des diurétiques, des digitaliques, des bêta-bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par Herceptin s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement sans événements cardiaques cliniques supplémentaires. Cancer du sein métastatique : Herceptin ne doit pas être administré en association aux anthracyclines chez les patients atteints d'un cancer du sein en situation métastatique. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant précédemment reçu des anthracyclines présentent également un risque de cardiotoxicité avec le traitement par Herceptin, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de Herceptin et des anthracyclines. Cancer du sein précoce : Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, des évaluations cardiaques identiques à l'évaluation cardiaque initiale doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de Herceptin. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de Herceptin, ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée. Traitement adjuvant : Herceptin ne doit pas être administré en association aux anthracyclines en situation adjuvante. Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, une augmentation de l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été observée lorsque Herceptin était administré après une chimiothérapie contenant une anthracycline comparé à l'administration avec un traitement sans anthracycline associant le docetaxel et le carboplatine. Cette augmentation était plus marquée lorsque Herceptin était administré en association avec des taxanes plutôt qu'administré séquentiellement à des taxanes. Quel que soit le traitement utilisé, la plupart des événements cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. Dans l'une des trois études pivotales menées pour laquelle un suivi médian de 5,5 ans était disponible (BCIRG006), une augmentation continue du taux cumulé des événements cardiaques symptomatiques ou une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été observées chez les patients ayant reçu Herceptin en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline et ce, jusqu'à 2,37 % comparé à environ 1 % dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis par taxane et le bras taxane, carboplatine et Herceptin). En situation adjuvante, il n'y a pas de données sur

le rapport bénéfice/risque des patients dont les critères sont listés ci-dessous et qui étaient exclus de l'étude HERA. De ce fait, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients : • Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive documentée • Arythmie non contrôlée à haut risque • Angine de poitrine nécessitant un traitement • Valvulopathie cliniquement significative • Signe d'infarctus transmural à l'ECG • Hypertension artérielle non contrôlée. Traitement néoadjuvant-adjuvant : Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce éligibles à un traitement néoadjuvant-adjuvant, Herceptin doit être administré en association aux anthracyclines uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement en association à un traitement avec anthracycline à faible dose (doses cumulées maximales : doxorubicine 180 mg/m² ou épirubicine 360 mg/m²). Si les patients ont été traités en situation néoadjuvante avec Herceptin en association à des anthracyclines à faible dose, aucune chimiothérapie cytotoxique supplémentaire ne doit être administrée après la chirurgie. Les patients suivants ont été exclus de l'étude NOAH en situation néoadjuvante-adjuvante, et de ce fait, ce traitement n'est pas recommandé chez ces patients : • Insuffisance cardiaque de classe supérieure ou égale à II selon la New York Heart Association (NYHA). • Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 55 %, déterminée par scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiographie. • Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive documentée, angine de poitrine nécessitant un traitement antiangineux, signe d'infarctus transmural à l'ECG, hypertension artérielle non contrôlée (par exemple pression artérielle systolique supérieure à 180 mm Hg ou pression artérielle diastolique supérieure à 100 mm Hg), valvulopathie cardiaque cliniquement significative ou arythmie non contrôlée à haut risque. L'expérience de l'administration du trastuzumab en association à un traitement avec anthracycline à faible dose est actuellement limitée. Dans l'étude NOAH, Herceptin a été administré en association à une chimiothérapie néoadjuvante comprenant trois cycles de doxorubicine (dose cumulée de doxorubicine de 180 mg/m²). L'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque symptomatique a été faible dans le bras Herceptin (2 des 115 patients, soit 1,7 %). Seulement quelques patients de l'étude NOAH étaient âgés de plus de 65 ans. Par conséquent, l'expérience clinique dans cette classe d'âge est limitée et le traitement néoadjuvant-adjuvant avec Herceptin n'est pas recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité : Des réactions indésirables graves liées à la perfusion de Herceptin ont été peu fréquemment rapportées et incluent : dyspnée, hypotension, râles sibilants, hypertension, bronchospasme, tachycardie supraventriculaire, désaturation en oxygène, réactions anaphylactiques, détresse respiratoire, urticaire et angio-œdème (voir Effets indésirables). La majorité de ces événements est survenue durant ou dans les 2 h 30 après le début de la première perfusion. Si une réaction liée à la perfusion survient, la perfusion doit être interrompue ou la vitesse de perfusion diminuée et le patient doit être surveillé jusqu'à régression complète des symptômes (voir Posologie et mode d'administration). Chez la majorité des patients, la résolution des symptômes a été observée et les perfusions suivantes ont pu leur être administrées. Des réactions graves ont pu être traitées favorablement à l'aide de traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticostéroïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru de réaction fatale liée à la perfusion. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin (voir Contre-indications). Une amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique et des réactions retardées avec détérioration clinique rapide ont également été rapportées. Des issues fatales sont survenues dans les heures et jusqu'à une semaine après la perfusion. A de très rares occasions, les patients ont présenté des symptômes de réactions liées à la perfusion et des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de Herceptin. Les patients doivent être alertés concernant la possibilité d'une telle survenue tardive et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin si ces symptômes surviennent.

Mentions légales Herceptin

Événements pulmonaires : Des événements pulmonaires graves sévères ont été rapportés lors de l'utilisation de Herceptin après sa commercialisation (voir Effets Indésirables). Ces événements ont occasionnellement été fatals. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie, de pneumopathie, d'épanchement épanchement pleural, de détresse respiratoire, d'œdème œdème aigu du poumon et d'insuffisance insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement précédent ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces événements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin (voir Contre-indications). La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. Le risque d'apparition d'interactions avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments ne peut pas être exclu.

FECONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse : des études destinées à évaluer les effets de Herceptin sur la reproduction ont été menées chez le singe cynomolgus en utilisant des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg préconisée chez l'homme. Ces études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité. Il a été observé un passage transplacentaire du trastuzumab durant les périodes initiales (du 20^e au 50^e jour de la gestation) et tardive (du 120^e au 150^e jour de la gestation) du développement fœtal. On ignore si Herceptin peut avoir des effets délétères sur la fonction de reproduction. Dans la mesure où les études de reproduction menées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, l'administration de Herceptin doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus. Depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale fœtale avec oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant Herceptin. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Herceptin et jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée avec Herceptin, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement : une étude menée chez des femelles cynomolgus allaitantes et utilisant des doses de Herceptin 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg préconisée en clinique, a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel. La présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par Herceptin et les 6 mois qui suivent la dernière administration.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Aucune étude des effets de Herceptin sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été conduite. Les patients devront être avertis que s'ils

présentent des symptômes liés à la perfusion, ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition de ces symptômes.

EFFETS INDESIRABLES : Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation de Herceptin sont : une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie) et des événements indésirables pulmonaires. Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Liste des réactions indésirables : sont présentées dans le tableau suivant les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'utilisation de Herceptin seul ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivotales et l'expérience post-commercialisation. Les études pivotales incluaient :

- H0648g et H0649g : Herceptin en monothérapie ou en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique.
- M77001: Docetaxel, avec ou sans Herceptin dans le cancer du sein métastatique.
- BO16216 : Anastrozole avec ou sans Herceptin dans le cancer du sein métastatique HER2 positif et avec des récepteurs hormonaux positifs.
- BO16348 : Herceptin en monothérapie après une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein HER2 positif.
- BO18255 : Herceptin en association avec la fluoropyrimidine et le cisplatine versus chimiothérapie seule en première ligne dans le cancer gastrique avancé HER2 positif.
- B-31, N9831 : Herceptin administré séquentiellement à une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel.
- BCIRG 006 : Herceptin administré séquentiellement à une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le docetaxel ou Herceptin administré en association avec une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine.
- MO16432 : Herceptin administré en association à un traitement néoadjuvant avec la doxorubicine en association au paclitaxel, le paclitaxel et le cyclophosphamide en association au méthotrexate et au 5-fluorouracile, suivi par un traitement adjuvant post chirurgie avec Herceptin en monothérapie.

Tous les termes présentés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé dans les études cliniques pivotales.

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	*Pneumonie	Fréquent ($< 1\%$)
	Neutropénie avec sepsis	Fréquent
	Cystite	Fréquent
	Zona	Fréquent
	Infection	Fréquent
	Grippe	Fréquent
	Rhino-pharyngite	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Infection cutanée	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Erysipèle	Fréquent
	Cellulite	Fréquent

Mentions légales Herceptin

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
	Sepsis	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	Progression d'une tumeur maligne	Indéterminée
	Progression d'une tumeur	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile	Très fréquent
	Anémie	Fréquent
	Neutropénie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Fréquent
	Diminution des globules blancs/Leucopénie	Fréquent
	Hypoprothrombinémie	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	*Réaction anaphylactique	Indéterminée
	*Choc anaphylactique	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Fréquent
	Anorexie	Fréquent
	Hyperkaliémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	Anxiété	Fréquent
	Dépression	Fréquent
	Insomnie	Fréquent
	Pensées anormales	Fréquent
Affections du système nerveux	¹ Tremblements	Très fréquent
	Etourdissements	Très fréquent
	Céphalée	Très fréquent
	Neuropathie périphérique	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent
	Hypertonie	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Ataxie	Fréquent
	Parésie	Rare
	Oedème cérébral	Indéterminée
Affections oculaires	Conjonctivite	Très fréquent
	Augmentation du larmoiement	Très fréquent
	Sécheresse oculaire	Fréquent
	Oedème papillaire	Indéterminée
	Hémorragie rétinienne	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Peu fréquent
Affections cardiaques	¹ Diminution de la tension artérielle	Très fréquent
	¹ Augmentation de la tension artérielle	Très fréquent
	¹ Rythme cardiaque irrégulier	Très fréquent
	¹ Palpitations	Très fréquent
	¹ Flutter cardiaque	Très fréquent
	*Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent (2 %)
	¹ Tachy-arythmie supra-ventriculaire	Fréquent
	Cardiomyopathie	Fréquent
	Diminution de la fraction d'éjection*	Très fréquent
	Epanchement péricardique	Peu fréquent
	Choc cardiogénique	Indéterminée

Information destinée aux professionnels d'établissement de santé et institutionnels régionaux

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	Péricardite	Indéterminée
	Bradycardie	Indéterminée
	Bruit de gallop	Indéterminée
	Bouffée de chaleur	Très fréquent
	⁺¹ Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Vasodilatation	Fréquent
	⁺¹ Râles sibilants	Très fréquent
	[*] Dyspnée	Très fréquent (14 %)
	Toux	Très fréquent
	Epistaxis	Très fréquent
	Rhinorrhée	Très fréquent
	Asthme	Fréquent
	Troubles pulmonaires	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	[*] Epanchement pleural	Peu fréquent
	Pneumonie	Rare
	[*] Fibrose pulmonaire	Indéterminée
	[*] Détresse respiratoire	Indéterminée
	[*] Insuffisance respiratoire	Indéterminée
	[*] Infiltration pulmonaire	Indéterminée
	[*] Oedème aigu du poumon	Indéterminée
	[*] Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée
	[*] Bronchospasme	Indéterminée
	[*] Hypoxie	Indéterminée
	[*] Désaturation en oxygène	Indéterminée
	Oedème laryngé	Indéterminée
	Orthopnée	Indéterminée
	Oedème pulmonaire	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	¹ Oedème labial	Très fréquent
	Douleur abdominale	Très fréquent
	Pancréatite	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Hémorroïdes	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Sécheresse buccale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
	Hépatite	Fréquent
	Sensibilité du foie à la palpation	Fréquent
	Ictère	Rare
	Insuffisance hépatique	Indéterminée
	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème	Très fréquent
	Rash	Très fréquent
	¹ Oedème facial	Très fréquent
	Acnée	Fréquent
	Alopécie	Fréquent

Mentions légales Herceptin

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent
	Hyperhydrose	Fréquent
	Rash maculopapuleux	Fréquent
	Trouble unguéal	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Angioedème	Indéterminée
	Dermatite	Indéterminée
	Urticaire	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	¹ Contraction musculaire	Très fréquent
	Myalgie	Très fréquent
	Arthrite	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Douleur osseuse	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
	Cervicalgie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble rénal	Fréquent
	Glomérulonéphrite membraneuse	Indéterminée
	Néphropathie glomérulaire	Indéterminée
	Insuffisance rénale	Indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Oligohydramnios	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Inflammation du sein/Mastite	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Très fréquent
	Douleur thoracique	Très fréquent
	Frissons	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
	Douleur	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent
	Oedème périphérique	Fréquent
	Malaise	Fréquent
	Inflammation des muqueuses	Fréquent
	Oedème	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

+ Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale.

¹ Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à la perfusion. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles.

* Observée avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines.

Note : Des pourcentages spécifiques de fréquence sont présentés entre parenthèses pour les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale avec une fréquence définie comme "fréquent" ou "très fréquent". Les pourcentages spécifiques de

fréquence se réfèrent au nombre total de ces événements, à la fois ceux avec une issue fatale et ceux avec une issue non fatale.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées dans les études cliniques pivotales avec une fréquence $\geq 1/10$ dans l'un ou l'autre des bras de traitement (dans l'étude HERA, BO16348 $\geq 1\%$ à 1 an) et sans différence significative entre le bras avec Herceptin et le bras comparateur : léthargie, hypoesthésie, douleur des extrémités, douleur pharyngolaryngée, conjonctivite, lympho-œdème, prise de poids, toxicité unguéale, douleur musculo-squelettique, pharyngite, bronchite, inconfort thoracique, douleur abdominale haute, gastrite, stomatite, vertige, bouffée de chaleur, hypertension, hoquet, syndrome main-pied, douleur thoracique, onychorhexie, dyspnée d'effort et dysurie.

Description de réactions indésirables spécifiques : Cardiotoxicité : Une cardiotoxicité (insuffisance cardiaque) de classe II-IV (NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation de Herceptin. Cette réaction a été associée à une issue fatale (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Dans trois études cliniques pivotales avec le trastuzumab en adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 (insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c.-à-d. n'ayant pas reçu Herceptin) et chez les patients ayant reçu Herceptin séquentiellement à un taxane (0,3 – 0,4 %). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu Herceptin en association avec un taxane (2,0 %). Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par Herceptin chez les patients présentant une cardiotoxicité n'a pas été étudié de manière prospective. Cependant, la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque dans les études pivotales (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831, BCIRG 006, MO16432) ont montré une amélioration avec un traitement médical standard. Celui-ci comportait des diurétiques, des digitaliques, des bêta-bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par Herceptin s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement par Herceptin sans événements cardiaques cliniques supplémentaires (voir Mises en garde et précautions d'emploi pour l'information sur l'identification des facteurs de risque et les modalités de surveillance). En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration de Herceptin en association avec un traitement avec anthracycline à faible dose est limitée.

Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité : Il est estimé qu'environ 40 % des patients qui sont traités par Herceptin présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, un rash cutané, des nausées, des vomissements, une dyspnée et des céphalées (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion de Herceptin (voir Mises en garde et précautions d'emploi) et ont été associées à une issue fatale.

Hématotoxicité : Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Des réactions indésirables survenant fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docetaxel après un traitement avec une anthracycline.

Événements pulmonaires : Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. Les détails des mesures de minimisation des risques conformes au plan de

Mentions légales Herceptin

gestion des risques européen sont présentés à la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

SURDOSAGE : Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des essais cliniques menés chez l'homme. Dans les essais cliniques, aucune dose unique de Herceptin seul n'a dépassé 10 mg/kg. Jusqu'à cette dose, le produit a été bien toléré.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, code ATC : L01XC03. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Les études de détermination du statut HER2 dans le cancer gastrique ont utilisé l'immunohistochimie (IHC) et une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou une hybridation *in situ* chromogénique (CISH) et ont montré qu'il existe une large variation de la positivité de HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour l'IHC et de 7,1 % à 42,6 % pour la FISH. Des études montrent que la survie sans maladie est plus courte chez les patients atteints de cancer du sein dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. Le domaine extracellulaire du récepteur (ECD, p105) peut passer dans la circulation sanguine et être dosé dans les échantillons sériques. *Mécanisme d'action :* Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 : Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer du sein : Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée. La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés (voir Mises en garde et précautions d'emploi). L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Herceptin, s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH. Afin d'assurer des résultats exacts et reproductibles, les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé, pouvant garantir la validation des procédures d'analyses. La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est la suivante :

Score	Coloration	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration n'est observée ou la coloration de la membrane est observée dans moins de 10 % des cellules tumorales	Négative
1+	Une coloration faible ou à peine perceptible de la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales. Les cellules ne sont colorées que sur une partie de leur membrane.	Négative

2+	Une coloration faible à modérée de toute la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales	Equivoque
3+	Une coloration modérée à forte de toute la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales	Positive

En général, FISH est considéré positif si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2, ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé. En général, CISH est considéré positif s'il y a plus de 5 copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50% des cellules tumorales. Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, merci de vous référer à la notice des tests FISH et CISH homologués. Les recommandations nationales sur le test HER2 peuvent également s'appliquer. Pour toutes les autres méthodes qui peuvent être utilisées pour évaluer la surexpression de la protéine HER2 ou l'amplification du gène HER2, les analyses devront être réalisées uniquement par des laboratoires rompus aux techniques de pointe et qui utilisent des méthodes validées. De telles méthodes doivent être suffisamment précises et exactes pour démontrer la surexpression HER2 et être capables de distinguer une surexpression HER2 modérée (équivalent à 2+) d'une surexpression HER2 élevée (équivalent à 3+). **Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène de HER2 dans le cancer gastrique :** Seule une méthode précise et validée doit être utilisée pour la détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène de HER2. Une méthode immunohistochimique (IHC) est recommandée à titre de première modalité de test. Dans les cas où le statut d'amplification du gène de HER2 est également nécessaire, une technologie d'hybridation *in situ* SISH (Silver In Situ Hybridisation) ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) doit être utilisée. Une technologie SISH est cependant recommandée afin de permettre l'évaluation en parallèle de l'histologie et de la morphologie de la tumeur. Afin d'assurer la validation des méthodes de test et l'obtention de résultats précis et reproductibles, les déterminations concernant HER2 doivent être réalisées par un laboratoire disposant d'un personnel expérimenté. Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, merci de vous référer à la notice des tests HER2 utilisés. Dans l'étude ToGA (BO18255), les patients dont les tumeurs étaient, soit IHC3+, soit FISH positif, étaient définis HER2 positifs et de ce fait ont été inclus dans l'étude. En se basant sur les résultats de l'étude, les effets bénéfiques étaient limités aux patients dont les surexpressions de protéine HER2 avaient les taux les plus élevés, définis par un score 3+ par IHC, ou un score 2+ par IHC et un résultat FISH positif. Dans une étude comparative de méthodes (étude D008548), un haut degré de concordance (> 95%) a été observé entre les technologies SISH et FISH pour la détection de l'amplification du gène de HER2 chez les patients atteints d'un cancer gastrique. La surexpression de HER2 doit être détectée au moyen d'une méthode immunohistochimique (IHC) sur des fragments tumoraux fixés. L'amplification du gène de HER2 doit être détectée par hybridation *in situ*, en utilisant soit SISH, soit FISH sur des fragments tumoraux fixés. La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est la suivante :

Score	Coloration de l'échantillon chirurgical	Coloration de la biopsie	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans < 10 % des cellules tumorales	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans les cellules tumorales	Négative
1+	Coloration membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10 % des	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible / ou à	Négative

Mentions légales Herceptin

	cellules tumorales; les cellules ne sont colorées que dans une partie de leur membrane	peine perceptible indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	
2+	Coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à modérée dans ≥ 10 % des cellules tumorales	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible à modérée, basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Équivoque
3+	Forte coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale dans ≥ 10 % des cellules tumorales	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire forte, basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Positive

En règle générale, la SISH ou la FISH est considérée comme positive si le rapport entre le nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale et le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2.

Efficacité clinique et tolérance : Cancer du sein métastatique : Dans les essais cliniques, Herceptin a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique dont les tumeurs surexprimaient HER2, et après échec d'un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur cancer métastatique (Herceptin seul). Herceptin a également été utilisé en association avec le paclitaxel ou le docetaxel chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour leur cancer métastatique. Les patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ont été traités avec le paclitaxel (175 mg/m² par perfusion pendant 3 heures), avec ou sans Herceptin. Dans l'étude pivotale avec le docetaxel (100 mg/m² en perfusion pendant 1 heure), avec ou sans Herceptin, 60 % des patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patients ont été traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité de Herceptin en association avec le paclitaxel chez les patients n'ayant pas reçu des anthracyclines en adjuvant n'a pas été étudiée. Toutefois, l'association Herceptin plus docetaxel a été efficace chez les patients, qu'ils aient préalablement reçu ou non un traitement adjuvant par anthracyclines. La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 pour déterminer l'éligibilité des patients dans les essais cliniques pivotaux de Herceptin en monothérapie et de Herceptin plus paclitaxel était l'immunohistochimie sur du matériel fixé provenant de biopsies tissulaires utilisant des anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Le formol ou le Bouin ont été utilisés comme fixateur des tissus. Pour les essais cliniques, cette technique a été conduite dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patients cotés 2+ ou 3+ ont été inclus, tandis que les 0 ou 1+ ont été exclus. Plus de 70 % des patients inclus présentaient une surexpression cotée 3+. Les données suggèrent que les bénéfices ont été supérieurs parmi les patients présentant les niveaux les plus élevés de surexpression de HER2 (3+). La principale méthode utilisée pour déterminer la positivité du test HER2 dans l'essai clinique du docetaxel, avec ou sans Herceptin, était l'immunohistochimie. Un test FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) a été utilisé chez une minorité de patients. Dans cette étude, 87 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+, et 95 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et/ou FISH positif.

Cancer du sein métastatique : administration hebdomadaire : Les données d'efficacité recueillies à partir des études en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau suivant :

Paramètres	Monothérapie	Association			
	Herceptin ¹	Herceptin plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Taux de réponse (IC 95 %)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
TTP median (mois) (IC 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95 %)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = Time To Progression (délai avant progression); "ne" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1 Etude H0649g : sous-population de patients IHC3+

2 Etude H0648g : sous-population de patients IHC3+

3 Etude M77001 : analyse de toute la population (en intention de traiter), résultats à 24 mois

Traitement associant Herceptin et l'anastrozole : Herceptin a été étudié en association à l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées surexprimant HER2 et ayant des récepteurs hormonaux positifs (ex. récepteurs à l'œstrogène et/ou récepteurs à la progestérone). La survie sans progression a été doublée dans le bras Herceptin plus anastrozole comparé à l'anastrozole seul (4,8 mois vs. 2,4 mois). Pour les autres paramètres, l'association Herceptin plus anastrozole a amélioré : la réponse globale (16,5 % vs. 6,7 %), le bénéfice clinique (42,7 % vs. 27,9 %), le temps jusqu'à progression (4,8 mois vs. 2,4 mois). Pour le délai de réponse et la durée de la réponse, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras. La médiane de survie globale a été prolongée jusqu'à 4,6 mois pour les patients du bras Herceptin plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Toutefois plus de la moitié des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de Herceptin après progression de la maladie. **Cancer du sein métastatique : administration toutes les trois semaines** : Les données d'efficacité recueillies à partir des études en monothérapie non-comparative et en association sont résumées dans le tableau suivant :

Paramètres	Monothérapie		Association	
	Herceptin ¹	Herceptin ²	Herceptin plus paclitaxel ³	Herceptin plus docétaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Taux de réponse (IC 95 %)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95 %)	10.1 (2,8-35,6)	7.9 (2,1-18,8)	10.5 (1,8-21)	13.4 (2,1-55,1)
TTP médian (mois) (IC 95 %)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95 %)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = Time To Progression (délai avant progression); "ne" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1. Etude WO16229 : dose de charge de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines

Mentions légales Herceptin

2. Etude MO16982 : dose de charge de 6 mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines
3. Etude BO15935
4. Etude MO16419

Sites de progression : La fréquence de progression au niveau hépatique a été significativement réduite chez les patients recevant l'association Herceptin/paclitaxel, comparé au paclitaxel seul (21,8 % vs. 45,7 % ; $p=0,004$). Chez les patients recevant Herceptin et paclitaxel, la progression au niveau du système nerveux central a été plus importante que chez les patients sous paclitaxel seul (12,6 % vs. 6,5 % ; $p=0,377$). **Cancer du sein précoce** : Un cancer du sein précoce est défini comme un carcinome primitif du sein, infiltrant, non métastatique. En situation adjuvante, Herceptin a été évalué dans quatre grandes études multicentriques, randomisées :

- L'étude HERA comparant Herceptin une fois toutes les trois semaines pendant 1 an versus observation, chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (si indiquée). Les patients traités par Herceptin ont reçu une dose de charge initiale de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines pendant 1 an.
- Les études NCCTG N9831 et NSABP B31, qui ont fait l'objet d'une analyse groupée, ont évalué l'intérêt clinique de l'association d'un traitement par Herceptin avec le paclitaxel après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide (AC). En outre, l'étude NCCTG N9831 a également évalué l'ajout de façon séquentielle de Herceptin à une chimiothérapie AC → P (paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.
- L'étude BCIRG 006 a évalué l'ajout d'un traitement par Herceptin au docetaxel, soit après une chimiothérapie AC, soit en association avec le docetaxel et le carboplatine chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.

Dans l'étude HERA, les cancers du sein précoces étaient limités aux adénocarcinomes primitifs du sein, infiltrants, opérables, avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire si la tumeur mesurait au moins 1 cm de diamètre. Dans l'analyse groupée des études NCCTG N9831 et NSABP B31, les cancers du sein précoces étaient limités aux femmes avec un cancer du sein opérable à risque élevé, défini comme un cancer du sein HER2 positif avec atteinte ganglionnaire ou comme un cancer du sein HER2 positif sans atteinte ganglionnaire mais avec des facteurs de risque élevé (taille de la tumeur > 1 cm et RE négatif ou taille de la tumeur > 2 cm, quel que soit le statut hormonal). Dans l'étude BCIRG 006, les cancers du sein précoce HER2 positifs étaient définis comme, soit avec atteinte ganglionnaire, soit sans atteinte ganglionnaire avec un risque élevé (atteinte ganglionnaire négative (pN0) et au moins un des facteurs suivants : taille de la tumeur > 2 cm, récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone négatifs, grade histologique et/ou nucléaire 2-3 ou âge < 35 ans).

Les résultats d'efficacité de l'étude HERA sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	Observation N = 1693	Herceptin 1 an N = 1693	Valeur du p vs Observation	Hazard Ratio vs Observation
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) - N patients avec événement - N patients sans événement	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	< 0,0001	0,54
Survie sans récurrence (Recurrence-free survival - RFS) - N patients avec événement - N patients sans événement	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	< 0,0001	0,51
Survie sans maladie à distance (Distant disease-free survival - DDFS) - N patients avec événement - N patients sans événement	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,2 %)	< 0,0001	0,50

Etude BO16348 (HERA) : suivi de 12 mois

Pour le critère principal, la survie sans maladie (DFS), le risque relatif se traduit par une différence en bénéfice absolu à 2 ans de 7,6 points (85,8 % vs 78,2 %) en faveur du bras Herceptin.

Dans les études NCCTG N9831 et NSABP B31, Herceptin a été administré en association avec le paclitaxel, après une chimiothérapie AC.

La doxorubicine et le cyclophosphamide ont été administrés en association de la façon suivante :

- doxorubicine en bolus intraveineux, à 60 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,
- cyclophosphamide intraveineux, à 600 mg/m² sur 30 minutes, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Le paclitaxel, en association avec Herceptin, a été administré de la façon suivante :

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré chaque semaine pendant 12 semaines,

ou

- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 1 de chaque cycle).

Mentions légales Herceptin

Les résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NCCTG 9831 et NSABP B-31 sont résumés dans le tableau ci-dessous. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans pour les patients du bras AC → P et de 2,0 ans pour les patients du bras AC → PH.

Paramètres	AC→P (N = 1697)	AC→PH (N = 1672)	Hazard Ratio vs AC→P (IC 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement (%)	261 (15,4)	133 (7,9)	0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001
Récidive à distance N patients avec événement	174	90	0,47 (0,37 - 0,60) p < 0,0001
Survie globale (Décès) N patients avec événement (%)	92	62	0,67 (0,48 - 0,92) p = 0,014

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; H : trastuzumab

Pour le critère principal, la survie sans maladie (DFS), l'ajout de Herceptin à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52 % du risque de récurrence de la maladie. Le hazard ratio se traduit par un bénéfice absolu, en termes de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 11,8 points (87,2 % vs. 75,4 %) en faveur du bras AC→PH (Herceptin). Lors d'une actualisation de la tolérance après un suivi médian de 3,5 - 3,8 ans, une analyse de la survie sans maladie (DFS) reconferme l'ampleur du bénéfice montré dans l'analyse finale de la survie sans maladie (DFS). Malgré le cross-over avec Herceptin dans le bras contrôle, l'ajout de Herceptin à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52 % du risque de récurrence de la maladie. L'ajout de Herceptin à une chimiothérapie avec le paclitaxel a également permis d'obtenir une diminution de 37 % du risque de décès. Dans l'étude BCIRG 006, Herceptin a été administré soit en association avec le docetaxel après une chimiothérapie AC (AC→DH), soit en association avec le docetaxel et le carboplatine (DCarbH). Le docetaxel a été administré de la façon suivante :

- docetaxel intraveineux - 100 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 2 du premier cycle de docetaxel, puis jour 1 de chaque cycle suivant),

ou

- docetaxel intraveineux - 75 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jour 2 du cycle 1, puis jour 1 de chaque cycle suivant),

suivi par :

- carboplatine – pour atteindre une ASC = 6 mg/ml/min administré par perfusion intraveineuse sur 30-60 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au total.

Herceptin a été administré une fois par semaine avec la chimiothérapie, puis ensuite toutes les

3 semaines pendant 52 semaines au total. Les résultats d'efficacité de l'étude BCIRG 006 sont résumés dans les tableaux ci-dessous. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans dans le bras AC→D et de 3,0 ans dans chacun des bras AC→DH et DCarbH.

Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Paramètres	AC→D (N = 1073)	AC→DH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS)			
N patients avec événement	195	134	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001
Récidive à distance			
N patients avec événement	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Survie globale (Décès)			
N patients avec événement	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docetaxel ; AC→DH = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docetaxel et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance

Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Paramètres	AC→D (N = 1073)	DCarbH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS)			
N patients avec événement	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Récidive à distance			
N patients avec événement	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Survie globale (Décès)			
N patients avec événement	80	56	0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docetaxel ; DCarbH = docetaxel, carboplatine et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance

Pour le critère principal de l'étude BCIRG 006, la survie sans maladie (DFS), le hazard ratio se traduit par un bénéfice absolu, en terme de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 5,8 points (86,7 % vs. 80,9 %) en faveur du bras AC→DH (Herceptin) et de 4,6 points (85,5 % vs. 80,9 %) en faveur du bras DCarbH (Herceptin) comparé au bras AC→D. Dans l'étude BCIRG 006, 213/1075 patients dans le bras DCarbH (TCH), 221/1074 patients dans le bras AC→DH (AC→TH) et 217/1073 patients dans le bras AC→D (AC→T) ont présenté un statut de performance de Karnofsky ≤ 90 (soit 80, soit 90). Aucun bénéfice en terme de survie sans maladie (DFS) a été observé dans ce sous-groupe de patients (hazard ratio = 1,16, IC 95 % [0,73 - 1,83] pour le bras DCarbH (TCH) vs. le bras AC→D (AC→T) ; hazard ratio 0,97, IC 95 % [0,60 - 1,55] pour le bras AC→DH (AC→TH) vs le bras AC→D). De plus, une analyse exploratoire post-hoc a été réalisée sur les données issues de l'analyse groupée des études cliniques NSABP B-31/NCCTG N9831 et de l'étude clinique BCIRG006 en combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Mentions légales Herceptin

	AC → PH (vs AC → P) (NSABP B-31 et NCCTG N9831)	AC → DH (vs AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs AC → D) (BCIRG 006)
Analyse primaire d'efficacité Hazard ratios de la survie sans maladie (DFS) (IC 95 %) Valeur de p	0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Analyse exploratoire post- hoc avec la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques Hazard ratios (IC 95 %)	0,64 (0,53 - 0,77)	0,70 (0,57 - 0,87)	0,71 (0,57 - 0,87)

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; D : docetaxel ; Carb : carboplatine ;
H : trastuzumab

IC = intervalle de confiance

Traitement néoadjuvant-adjuvant : A ce jour, aucun résultat comparant l'efficacité de Herceptin administré en association à une chimiothérapie en situation adjuvante avec celle obtenue en situation néoadjuvante-adjuvante n'est disponible. En situation néoadjuvante-adjuvante, l'étude MO16432 multicentrique randomisée a étudié l'efficacité clinique d'une administration simultanée de Herceptin avec une chimiothérapie néoadjuvante incluant à la fois une anthracycline et un taxane, suivie par un traitement adjuvant avec Herceptin, jusqu'à une durée totale de traitement d'un an. L'étude a inclus des patients atteints d'un cancer du sein précoce nouvellement diagnostiqué localement avancé (stade III) ou inflammatoire. Les patients avec des tumeurs HER2 positives ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant avec Herceptin, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule. Dans l'étude MO16432, Herceptin (dose de charge de 8 mg/kg, suivie par la dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines) a été administré en association avec 10 cycles de chimiothérapie néoadjuvante de la façon suivante :

- Doxorubicine 60 mg/m² et paclitaxel 150 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles, suivi par
- Paclitaxel 175 mg/m² administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivi par
- CMF à J1 et à J8 administré toutes les 4 semaines pendant 3 cycles, suivi après la chirurgie par
- des cycles supplémentaires de Herceptin en adjuvant (pour compléter 1 an de traitement). Les résultats d'efficacité de l'étude MO16432 sont résumés dans le tableau ci-dessous. La durée médiane de suivi dans le bras Herceptin a été de 3,8 ans.

Paramètres	Chimiothérapie + Herceptin (n = 115)	Chimiothérapie seule (n = 116)	Hazard Ratio (IC 95 %) Valeur de p
Survie sans événement			
N patients avec événement	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Total des réponses pathologiques complètes* (IC 95 %)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Survie globale			
N patients avec événement	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

* définie comme l'absence de tout cancer invasif à la fois dans les seins et les ganglions. Un bénéfice absolu de 13 points en faveur du bras Herceptin a été estimé en terme de taux de survie sans événement à 3 ans (65 % vs 52 %). **Cancer gastrique métastatique** : L'essai de phase III ToGA (BO18255), randomisé et en ouvert, a évalué Herceptin en association à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule. La chimiothérapie a été administrée de la façon suivante :

- capécitabine - 1000 mg/m² par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (du soir du jour 1 au matin du jour 15 de chaque cycle) ou
 - 5-fluoro-uracile intraveineux 800 mg/m²/jour par perfusion intraveineuse continue pendant cinq jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jours 1 à 5 de chaque cycle).
- Chacun de ces deux traitements a été administré avec :
- cisplatine 80 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles le jour 1 de chaque cycle.

Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'étude BO18225 :

Paramètres	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Survie globale, médiane en mois	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Survie sans progression, médiane en mois	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Délai avant progression de la maladie, médiane en mois	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Taux de réponse globale, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22 - 2,38)	0,0017
Durée de la réponse, médiane en mois	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H : Fluoropyrimidine et cisplatine + Herceptin

FP : Fluoropyrimidine et cisplatine

^a odds Ratio

Les patients recrutés pour l'essai étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou récidivant et/ou métastatique HER2-positif précédemment non traité, inopérable et ne relevant pas d'un traitement curatif. Le critère principal était la survie globale définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et celle du décès, quelle qu'en soit la cause. Au moment de l'analyse, 349 patients randomisés étaient décédés : 182 (62,8 %) dans le bras chimiothérapie seule et 167 (56,8 %) dans le bras de traitement. La majorité des décès était due à des événements liés au cancer sous-jacent. Des analyses en sous-groupes réalisées a posteriori, ont indiqué que les effets positifs du traitement étaient limités aux tumeurs ciblées avec les taux les plus

Mentions légales Herceptin

élevés de protéines HER2 (IHC2+/FISH+ ou IHC 3+). La survie globale médiane dans le groupe exprimant fortement HER2 a été respectivement de 11,8 mois contre 16 mois, hazard ratio 0,65 (IC 95 % 0,51 - 0,83) pour le bras FP versus le bras FP+H et la survie sans progression médiane a été respectivement de 5,5 mois contre 7,6 mois, hazard ratio 0,64 (IC95 % 0,51 - 0,79) pour le bras FP versus le bras FP+H. Pour la survie globale le hazard ratio était de 0,75 (IC 95 % 0,51 - 1,11) dans le groupe IHC 2+/FISH+ et de 0,58 (IC 95 % 0,41 - 0,81) dans le groupe IHC 3+/FISH+. Dans une analyse exploratoire en sous-groupe de l'étude ToGA (BO18255), il n'y avait pas de bénéfice apparent de l'ajout de Herceptin sur la survie globale des patients avec : un PS 2 ECOG à l'inclusion [hazard ratio 0,96 (IC 95 % 0,51 - 1,79)], une maladie non mesurable [hazard ratio 1,78 (IC 95 % 0,87 - 3,66)] et une maladie localement avancée [hazard ratio 1,20 (IC 95 % 0,29 - 4,97)]. **Immunogénicité** : La production d'anticorps a été étudiée chez 903 patients traités par Herceptin pour le cancer du sein, seul ou en association à la chimiothérapie. Des anticorps anti-trastuzumab ont été décelés chez un patient qui ne présentait pas de manifestations allergiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'immunogénicité de Herceptin dans le cadre du cancer gastrique. **Population pédiatrique** : L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Herceptin dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les cancers du sein et de l'estomac (voir Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : La pharmacocinétique du trastuzumab a été étudiée chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce, ainsi que chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec Herceptin.

Cancer du sein : L'administration hebdomadaire de 10, 50, 100, 250 et 500 mg de trastuzumab en une perfusion intraveineuse de courte durée a mis en évidence une pharmacocinétique non linéaire avec une clairance qui diminue lorsque la dose augmente. **Demi-vie** : La demi-vie d'élimination est de 28 à 38 jours et par la suite, la période nécessaire à l'élimination du produit de la circulation (washout) peut aller jusqu'à 27 semaines (190 jours ou 5 demi-vies d'élimination). **Concentration à l'équilibre** : La concentration à l'équilibre devrait être atteinte approximativement dans les 25 semaines. Suivant une analyse pharmacocinétique de population (à deux compartiments, modèle-dépendante) des études cliniques de phases I, II et III dans le cancer du sein métastatique, l'aire sous la courbe (ASC) à l'équilibre médiane prédite sur une période de trois semaines était trois fois 578 mg·jour/l (1677 mg·jour/l) avec trois doses hebdomadaires de 2 mg/kg et de 1793 mg·jour/l avec une dose toutes les trois semaines de 6 mg/kg. Les concentrations médianes estimées maximales (pic) étaient de 104 mg/l et de 189 mg/l et les concentrations minimales (trough) étaient respectivement de 64,9 mg/l et de 47,3 mg/l. Pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce qui ont reçu une dose de charge de Herceptin de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines, en utilisant des analyses modèle-indépendantes ou non-compartimentales, la concentration minimale moyenne à l'équilibre mesurée au cycle 13 (semaine 37) était de 63 mg/l, ce qui était comparable à celle reportée précédemment dans le cancer du sein métastatique avec une administration hebdomadaire. **Clairance (CL)** : La clairance typique du trastuzumab (pour une masse corporelle de 68 kg) était de 0,241 l/jour. L'influence des caractéristiques des patients (telles que l'âge ou la créatininémie) sur l'élimination du trastuzumab a également été évaluée. Les données suggèrent que l'élimination du trastuzumab n'est affectée dans aucun de ces groupes de patients (Voir Posologie et mode d'administration). Cependant, le design des études n'était pas spécifiquement conçu pour étudier l'impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique. **Volume de distribution** : dans toutes les études cliniques, le volume de distribution du compartiment central (V_c) et du compartiment périphérique (V_p) était de 3,02 l et de 2,68 l, respectivement, chez un patient typique. **Taux d'antigène circulant** : des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène circulant) sont retrouvées dans le sérum de certains patients atteints d'un cancer du sein avec surexpression de HER2. La mesure du taux d'antigène circulant dans les échantillons

sériques initiaux a montré que 64 % (286/447) des patients avaient un taux mesurable d'antigène circulant, qui allait jusqu'à 1880 ng/ml (médiane : 11 ng/ml). Les patients dont les taux initiaux d'antigène circulant étaient les plus élevés avaient plus de chances d'avoir de faibles concentrations sériques minimales de trastuzumab. Toutefois, en administration hebdomadaire, la plupart des patients ayant un fort taux d'antigène circulant ont atteint les concentrations sériques souhaitées de trastuzumab à la 6ème semaine et aucune relation significative n'a été observée entre le taux initial d'antigène circulant et la réponse clinique.

Cancer gastrique avancé : Paramètres de pharmacocinétique à l'équilibre : Un modèle pharmacocinétique de population non linéaire à deux compartiments, basé sur les données de l'étude de phase III BO18255 a été utilisé pour estimer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé recevant le trastuzumab à raison d'une dose de charge de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les trois semaines. Les concentrations sériques de trastuzumab observées étaient plus faibles et par conséquent, la clairance totale a été estimée comme étant plus élevée chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé comparé aux patients atteints d'un cancer du sein recevant les mêmes doses. La raison de cette observation n'est pas déterminée. Aux concentrations élevées, la clairance totale est dominée par une clairance linéaire et la demi-vie chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé est d'environ 26 jours. La valeur médiane prévue de l'ASC à l'état d'équilibre (sur une période de trois semaines à l'état d'équilibre) est égale à 1213 mg·jour/l. La Cmax médiane à l'état d'équilibre est égale à 132 mg/l et la Cmin médiane à l'état d'équilibre est égale à 27,6 mg/l. Il n'existe pas de données sur la concentration du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène) dans le sérum des patients atteints d'un cancer gastrique.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE : Il n'a été relevé aucun signe de toxicité aiguë ou chronique dose dépendante lors d'études ayant duré jusqu'à 6 mois, ni aucune toxicité pour la reproduction dans les études portant sur la tératogenèse, la fertilité des femelles ou la toxicité en fin de gestation/passage transplacentaire. Herceptin n'est pas génotoxique. Une étude avec le tréhalose, un important excipient entrant dans la composition du produit, n'a révélé aucune toxicité. Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal en vue de déterminer le potentiel carcinogène de Herceptin ou d'évaluer ses effets sur la fertilité des mâles.

INCOMPATIBILITES : Herceptin ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Instructions pour l'utilisation et la manipulation. Ne pas diluer dans des solutions de glucose, car elles entraînent l'aggrégation de la protéine.

CONSERVATION : 4 ans. Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables stérile, la solution reconstituée est physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C. Toute solution restante doit être jetée. Les solutions de Herceptin pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables dans des poches de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène ou de polypropylène contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pendant 24 heures à une température n'excédant pas +30°C. Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion de Herceptin doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées sous conditions d'asepsie contrôlées et validées. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur. À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION : Opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Chaque flacon de Herceptin doit être reconstitué avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables (non fournie). Toute reconstitution à l'aide d'autres solvants doit être évitée. Une solution à usage unique de 7,4 ml est ainsi obtenue, contenant

Mentions légales Herceptin

environ 21 mg/ml de trastuzumab à un pH d'environ 6,0. Un volume supplémentaire de 4 % permet de prélever de chaque flacon la dose de 150 mg figurant sur l'étiquette. Herceptin doit être manipulé avec précaution au cours de la reconstitution. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait de secouer la solution reconstituée peut entraîner des difficultés pour prélever la quantité de Herceptin du flacon. La solution reconstituée ne doit pas être congelée. Instructions pour la reconstitution : utiliser une seringue stérile. Injecter lentement 7,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Herceptin lyophilisé, en dirigeant le jet directement sur le lyophilisat. Retourner le flacon doucement pour faciliter la reconstitution. **NE PAS SECOUER !** La formation d'une petite quantité de mousse lors de la reconstitution peut survenir. Laisser le flacon au repos pendant environ 5 minutes. La solution de Herceptin reconstituée est transparente, incolore à jaune pâle, et ne doit pratiquement pas contenir de particules visibles. Calcul du volume de solution nécessaire : • pour une dose de charge de 4 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose hebdomadaire suivante de 2 mg de trastuzumab par kg de poids corporel : **Volume (ml) = [Poids corporel (kg) x dose (4 mg/kg pour une dose de charge ou 2 mg/kg pour une dose suivante)] / 21 (mg/ml, concentration de la solution reconstituée)**. • Pour une dose de charge de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose suivante de 6 mg de trastuzumab par kg de poids corporel toutes les 3 semaines : **Volume (ml) = [Poids corporel (kg) x dose (8 mg/kg pour une dose de charge ou 6 mg/kg pour une dose suivante)] / 21 (mg/ml, concentration de la solution reconstituée)**. Le volume approprié de solution doit être prélevé du flacon et introduit dans une poche à perfusion contenant 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas utiliser de solution contenant du glucose (Voir Incompatibilités). La poche doit être retournée doucement pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution. Une fois préparée, la perfusion doit être administrée immédiatement. Si la dilution a été effectuée de façon aseptique, la solution peut être conservée pendant 24 heures (à une température ne dépassant pas 30°C). Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Herceptin est uniquement à usage unique car ce médicament ne contient pas de conservateurs. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Il n'a été noté aucune incompatibilité entre Herceptin et les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS : Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 1 flacon (verre) de 15 ml : EU/1/00/145/001, CIP 3400956210374.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Roche Registration Limited – 6 Falcon Way – Shire Park – Welwyn Garden City – AL7 1TW - Royaume-Uni.

REPRESENTANT LOCAL : ROCHE - 30, cours de l'Ile Seguin - 92650 Boulogne Billancourt Cedex - Tél. 01 47 61 40 00.

DATE D'APPROBATION/REVISION : Février 2012 – V02/12. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

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 0147614000.

MabThera[®] *(rituximab)*

MABTHERA

- LNH folliculaire *Page 78*
- LNH agressif diffus à grandes cellules B *Page 79*
- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) *Page 80*
- Polyarthrite rhumatoïde *Page 81*
- Situations temporairement acceptables (PTT) *Page 82*
- Mentions légales MabThera *Page 85*

MabThera – LNH folliculaire

MabThera – Lymphome non-hodgkinien folliculaire	
INDICATION (RCP 4.1)	- 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 (AMM le 2 août 2004 en association à une chimiothérapie de type CVP puis le 18 janvier 2008 extension à toute chimiothérapie). - MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction (AMM le 6 juillet 2006 restreinte aux patients réfractaires / en rechute puis AMM étendue par étude PRIMA le 25 octobre 2010). - 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 (AMM initiale le 2 juin 1998).
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Association de traitement Jusqu'à 8 cures. MabThera doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie. Traitement d'entretien <i>Lymphome folliculaire non précédemment traité</i> Administration une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. <i>Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire</i> Administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. Monothérapie <i>Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire</i> Administration en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	375 mg/m² de surface corporelle en perfusion intraveineuse
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

LNH agressif diffus à grandes cellules B – MabThera

MABTHERA

MabThera – LNH agressif diffus à grandes cellules B	
INDICATION (RCP 4.1)	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 (<i>AMM le 21 mars 2002</i>).
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Administration le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures , après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole "CHOP"
POSOLOGIE (RCP 4.2)	375 mg/m² de surface corporelle en perfusion intraveineuse
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP (voir détails PTT cancer hématologique de l'adulte)
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

MabThera – Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

MabThera – Leucémie Lymphoïde Chronique	
INDICATION (RCP 4.1)	MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités (AMM le 23 février 2009) et en rechute ou réfractaires (AMM le 21 août 2009). Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Administration à J0 du premier cycle, puis à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	1^{er} cycle J0 : 375 mg/m² de surface corporelle Cycles suivants J1 : 500 mg/m² de surface corporelle La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de MabThera.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

MabThera – Polyarthrite rhumatoïde	
INDICATION (RCP 4.1)	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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) (<i>AMM le 6 juillet 2006</i>). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. (<i>Libellé d'AMM étendu à l'efficacité radiologique le 25 octobre 2010.</i>)
DUREE DE TRAITEMENT (RCP 4.2)	Un cycle de traitement par MabThera est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle. La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24^{ème} semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active. Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	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.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

MabThera – Situations temporairement acceptables (PTT)

Maladies auto-immunes (1)

Anémie hémolytique auto-immune	
INDICATION	Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Vascularites cryoglobulinémiques	
INDICATION	Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et /ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d' 1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

Vascularites à ANCA	
INDICATION	Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d' 1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

Pemphigus	
INDICATION	Traitement de deuxième intention du pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre indication aux corticoïdes.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)	
INDICATION	Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Purpura thrombopénique idiopathique sévère	
INDICATION	Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/ mm³) en cas de : - contre-indication ou échec ou rechute aux corticoïdes et / ou aux immunoglobulines IV et - contre-indication ou échec à la splénectomie
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun	
INDICATION	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP), défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5 ^{ème} jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence.
SCHEMA D'ADMINISTRATION	375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion IV à J1, J4, J8 et J15 .

RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Juillet 2011, MabThera® (rituximab)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/MABTHERA-100mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

MabThera – Situations temporairement acceptables (PTT)

Cancer hématologique de l'adulte

LNH diffus à grandes cellules B	
INDICATION	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP .
SCHEMA D'ADMINISTRATION	En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV.

RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Juillet 2011, MabThera® (rituximab)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/MABTHERA-100mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

MABTHERA® 100 mg - MABTHERA® 500 mg, solution à diluer pour perfusion.

COMPOSITION : Chaque ml contient 10 mg 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'éliminations virales spécifiques.

Excipients : Citrate de sodium, polysorbate 80, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. Liquide limpide et incolore.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : MabThera est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

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 répondant à un traitement d'induction. 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.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie. 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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Les perfusions de MabThera doivent être administrées sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Posologie : Lymphomes non-hodgkiniens : 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 lymphome folliculaire 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 : Lymphome folliculaire non précédemment traité : La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire : La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaires ayant répondu à un traitement d'induction est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une

Mentions légales MabThera

fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. **Monothérapie :** *Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :* La posologie de MabThera recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire 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 les patients ayant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire 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. *Leucémie lymphoïde chronique :* Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes > 25 x 10⁹/l, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de MabThera, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité. La posologie recommandée de MabThera en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de MabThera. *Polyarthrite rhumatoïde :* Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. Les patients doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de MabThera, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion. Une prémédication par un analgésique/antipyrétique (ex : paracétamol) et un antihistaminique (ex : diphénhydramine) doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de MabThera (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un cycle de 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. La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24^{ème} semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active. Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence. *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 :* *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les enfants n'ont pas encore été établies. *Patients âgés :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans). **Mode d'administration :** Une prémédication par un antipyrétique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de MabThera. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion. Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si MabThera n'est pas

associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien et d'une leucémie lymphoïde chronique. **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. 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. 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 et dans la leucémie lymphoïde chronique : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients, ou aux protéines murines. Infections sévères évolutives (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients, ou aux protéines murines. Infections sévères évolutives (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Patients ayant un déficit immunitaire sévère. Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi concernant les autres maladies cardiovasculaires).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité du produit administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive : Tous les patients traités par MabThera pour une polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. La carte de surveillance du patient contient des informations importantes de tolérance concernant l'augmentation du risque potentiel d'infections dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). L'utilisation de MabThera peut être associée à un risque augmenté de LEMP. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion d'une LEMP, la prochaine administration de MabThera devra être suspendue tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas, il devra déterminer si ces symptômes sont évocateurs d'une LEMP. Un examen par un neurologue doit être envisagé. En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés, devront être envisagés. Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex : symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant

Mentions légales MabThera

remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients. En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par MabThera devra être définitivement arrêté. Après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP, on a observé une stabilisation ou une amélioration de leur état. Actuellement on ne sait pas si la détection précoce d'une LEMP et l'arrêt du traitement par MabThera peuvent conduire à une telle stabilisation ou amélioration.

Lymphomes non-hodgkiniens et leucémie lymphoïde chronique : Réactions liées à la perfusion : Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9/l$) de cellules malignes circulantes, tels que les patients atteints de LLC, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et devront donc être traités 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 ou de diviser la posologie sur deux jours pour le premier cycle et pour chaque cycle suivant si le nombre de lymphocytes est toujours $> 25 \times 10^9/l$. **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. Des réactions liées à la perfusion de tout type ont été observées chez 77 % des patients traités par MabThera, (incluant le syndrome de relargage de cytokines, accompagnées par une hypotension et un bronchospasme chez 10 % des patients) voir Effets indésirables. 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 anaphylactoïdes 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. D'autres réactions ont été rapportées dans certains cas: infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion. Troubles cardiaques : Des cas d'angine de poitrine, d'arythmies telles que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/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 doivent être étroitement surveillés. Toxicité hématologique : 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. Pendant le traitement par MabThera, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doit être réalisée. **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 évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, voir Contre indication). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves (voir Effets indésirables). Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez les sujets recevant MabThera, y compris des hépatites fulminantes ayant entraîné le décès. La majorité de ces sujets était également exposée à une chimiothérapie cytotoxique. Des informations limitées issues d'une étude dans la LLC chez des patients en rechute ou réfractaires suggèrent que le traitement par MabThera peut également aggraver l'évolution des infections primitives par le virus de l'hépatite B. Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être systématiquement réalisé chez les patients à risque de développer une infection au VHB, avant l'instauration du traitement par MabThera. Les porteurs sains du VHB et les patients présentant un antécédent d'hépatite B doivent être étroitement surveillés afin de rechercher des signes cliniques et biologiques d'une infection active au VHB pendant le traitement et plusieurs mois (jusqu'à sept) après le traitement par MabThera. De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation de MabThera dans le LNH et la LLC 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. La tolérance d'une immunisation des vaccins viraux vivants, faisant suite à un traitement par MabThera n'a pas été étudiée chez les patients atteints de LNH et de LLC et la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée. Les patients traités par MabThera peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans une étude non randomisée, des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade en rechute, qui ont reçu MabThera en monothérapie, ont présenté un taux de réponse à la vaccination plus faible comparé à celui du groupe contrôle (sujets en bonne santé, non traités), après un rappel contre le tétanos (16 % vs 81 %) et après un néoantigène "hémocyanine de patelle" (4 % vs 69 %, réponse évaluée par une augmentation 2 fois supérieure du titre d'anticorps). Etant donné les similitudes entre les deux pathologies, des résultats semblables pour les patients atteints de LLC sont présumés, mais cela n'a pas été étudié dans les essais cliniques. Les titres d'anticorps moyens avant traitement contre un groupe d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, les oreillons, la rubéole, la varicelle) ont été maintenus pendant au moins 6 mois après traitement par MabThera.

Polyarthrite rhumatoïde : *Patients naïfs de méthotrexate (MTX)* : L'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez les patients naïfs de MTX car un rapport bénéfice-risque favorable n'a pas été établi. **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. Une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de MabThera. Une prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de MabThera, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (Voir Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Des réactions sévères liées à la perfusion d'évolution fatale ont été rapportées depuis la commercialisation. La plupart des événements liés à la perfusion rapportés dans les essais cliniques était d'intensité faible à modérée. Les symptômes les plus fréquents sont les réactions allergiques comme : céphalée, prurit, irritation pharyngée, rougeur, rash, urticaire, hypertension et fièvre. En général, la proportion de patients ayant expérimenté une réaction à la perfusion a été plus importante suivant la première perfusion que suivant la deuxième perfusion de n'importe quel cycle de traitement. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de cycles (Voir Effets indésirables). 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,

Mentions légales MabThera

d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Les patients atteints de pathologie cardiaque préexistante et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires doivent être étroitement surveillés. En fonction de la sévérité des réactions liées à la perfusion et de leur prise en charge, le traitement par MabThera devra être interrompu ou arrêté définitivement. 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. 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. 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 et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires, 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. Troubles cardiaques : Des cas d'angine de poitrine, d'arythmies telles que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par MabThera. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques doivent être étroitement surveillés (voir la rubrique Réactions liées à la perfusion ci-dessus). 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 évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, voir Contre-indications) ou d'immunodépression sévère (par exemple, lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves, par exemple hypogammaglobunémie (voir Effets indésirables). La mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par MabThera. 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 leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés après utilisation de MabThera dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites. Infections par le virus de l'hépatite B : Des cas de réactivation d'hépatite B, comprenant des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de PR traités par MabThera. Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être systématiquement réalisé chez les patients à risque de développer une infection au VHB, avant l'instauration du traitement par MabThera. Les porteurs sains du VHB et les patients présentant un antécédent d'hépatite B doivent être étroitement surveillés afin de rechercher des signes cliniques et biologiques d'une infection active au VHB pendant le traitement et plusieurs mois après le traitement par MabThera. Neutropénie tardive : Faire une numération des neutrophiles avant chaque cycle de MabThera et régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement, ainsi que devant des signes ou des symptômes d'infection (voir rubrique Effets indésirables). Vaccination : Avant de débuter un traitement par MabThera, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de MabThera. La tolérance d'une immunisation par des vaccins viraux vivants faisant suite à un traitement par MabThera n'a pas été étudiée. Par conséquent, la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours du traitement par MabThera, ou en cas de déplétion en lymphocytes B périphériques. Les patients traités par MabThera peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans une étude randomisée, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera et méthotrexate ont présenté comparativement aux patients sous méthotrexate seul une

réponse comparable après un rappel contre le tétanos (39 % vs 42 %), un taux de réponse réduit au vaccin polysaccharide pneumococcique (43 % vs 82 % sur au moins 2 sérotypes d'anticorps pneumococciques), ainsi qu'au néoantigène "hémocyanine de patelle" (47 % vs 93 %), 6 mois après le traitement par MabThera. Si une vaccination par un vaccin non vivant s'avère nécessaire au cours du traitement par MabThera, celle-ci devra être terminée au moins 4 semaines avant le prochain traitement par MabThera. Au cours de l'expérience de traitements répétés par MabThera sur un an, les proportions de patients présentant des titres d'anticorps positifs contre *Streptococcus pneumoniae*, les virus de la grippe, oreillons, rubéole, varicelle et contre la toxine tétanique ont généralement été similaires à celles observées avant traitement. 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 anti-TNF ou d'autres agents biologiques) après un traitement par MabThera sont limitées (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Les données disponibles indiquent que le taux d'infection cliniquement pertinente est inchangé lorsque de tels traitements sont utilisés chez des patients préalablement traités par MabThera. Cependant, 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), les données disponibles ne semblent suggérer aucune augmentation du risque de malignité. Cependant, à ce jour, il n'est pas possible d'exclure le risque de développer des tumeurs solides.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de MabThera avec d'autres médicaments. Chez les patients atteints de LLC, l'administration concomitante de MabThera n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la fludarabine et du cyclophosphamide. De plus, il n'y a pas eu d'effet de la fludarabine et du cyclophosphamide sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab. 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 cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 283 patients ont reçu d'autres traitements de fond avec un agent biologique après MabThera. Chez ces patients, le taux d'infection cliniquement pertinente a été de 6,01 pour 100 patient-années lors du traitement par MabThera, comparé à 4,97 pour 100 patient-années après un traitement par un autre agent biologique.

FECONDITE, 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 lymphocytopénie 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. 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.

Contraception : 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.

Allaitement : Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG

Mentions légales MabThera

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 A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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 INDESIRABLES :

Expérience dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique :

Le profil général de tolérance de MabThera dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont 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 au cours des études cliniques chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non-hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. 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 $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$). Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne « inconnu ».

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

Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu ⁸
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, hépatite B ¹		infections virales graves ²		
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie, leucopénie, +neutropénie fébrile, +thrombopénie	anémie, +pancytopénie, +granulocytopénie	troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie		augmentation transitoire des taux sériques d'IgM ³	neutropénie tardive ³
Affections du système immunitaire	réactions liées à la perfusion, angio-œdème	hypersensibilité		anaphylaxie	syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines ⁴ , maladie sérique	thrombocytopénie aiguë réversible liée à la perfusion ⁴
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 périphérique, paralysie du nerf facial ⁵	neuropathie crânienne, perte d'autres sens ⁵

Mentions légales MabThera

Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu ⁸
Affections oculaires		troubles lacrymaux, conjonctivite			perte sévère de la vision ⁵	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes, otalgie				perte de l'audition ⁵
Affections cardiaques		+ infarctus du myocarde ^{4 et 6} , arythmie, + fibrillation auriculaire, tachycardie, + troubles cardiaques	+ insuffisance ventriculaire gauche, + tachycardie supraventriculaire, + tachycardie ventriculaire, + angine de poitrine, + ischémie myocardique, bradycardie	événements cardiaques sévères ^{4 et 6}	insuffisance cardiaque ^{4 et 6} ,	
Affections vasculaires		hypertension, hypotension orthostatique, hypotension			vascularite (à prédominance cutanée), vascularite leucocytoclasique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme ⁴ , troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite	asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie	pneumopathie interstitielle ⁷	insuffisance respiratoire ⁴	infiltrats pulmonaires
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée	dilatation abdominale		perforation gastro-intestinale ⁷	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, rash, + alopecie	urticaire, sudation, sueurs nocturnes, + affections cutanées			réactions cutanées bulleuses sévères, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë ⁷	

Information destinée aux professionnels d'établissement de santé et institutionnels régionaux

Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu ⁸
Affections musculo-squelettiques et systémiques		hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs				
Affections du rein et des voies urinaires					insuffisance rénale ⁴	
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. ¹incluant des réactivations et des primo-infections ; fréquence basée sur le groupe R-FC chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires. ² voir également la rubrique infection ci-dessous. ³ voir également la rubrique effets indésirables hématologiques ci-dessous. ⁴ voir également la rubrique réactions liées à la perfusion ci-dessous. Des cas de décès ont été rarement rapportés. ⁵ signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à des temps différents, jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par MabThera. ⁶ 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. ⁷ incluant des cas de décès. ⁸ fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles). 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 : hématotoxicité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, troubles sensoriels, pyrexie. <u>Réactions liées à la perfusion</u> : 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 au maximum dans 12 % des cas. D'autres réactions ont été rapportées : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. Des exacerbations de troubles cardiaques pré-existants tels que angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive ou événements cardiaques						

Mentions légales MabThera

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 traités par MabThera en monothérapie. 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 (LEMP)] et au virus de l'hépatite C. Des cas de LEMP fatale ont également été rapportés après une progression de la maladie et un retraitement dans les études cliniques. Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés, la majorité d'entre eux était survenue chez les sujets traités par MabThera en association à une chimiothérapie cytotoxique. Chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, l'incidence des hépatites B de grade 3/4 (réactivation et primo-infection) a été de 2 % dans le groupe R-FC *versus* 0 % dans le groupe FC. 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. Au cours du traitement, dans les études cliniques avec MabThera en association à une chimiothérapie, une leucopénie de grade 3/4 (R-CHOP 88 % *vs* CHOP 79 %, R-FC 23 % *vs* FC 12 %), une neutropénie de grade 3/4 (R-CVP 24 % *vs* CVP 14 % ; R-CHOP 97 % *vs* CHOP 88 %, R-FC 30 % *vs* FC 19 % chez les patients LLC non précédemment traités), une pancytopenie de grade 3/4 (R-FC 3 % *vs* FC 1 % chez les patients LLC non précédemment traités) ont été généralement 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. Les études chez les patients LLC non précédemment traités et en rechute ou réfractaires ont mis en évidence, chez au maximum 25% des patients traités par R-FC, une neutropénie prolongée (définie par un nombre de neutrophiles restant inférieur à $1 \times 10^9/l$ entre les 24^{ème} et 42^{ème} jours suivant la dernière perfusion) ou ayant un délai de survenue tardif (défini par un nombre de neutrophiles restant inférieur à $1 \times 10^9/l$ plus de 42 jours après la dernière perfusion chez des patients n'ayant pas précédemment présenté de neutropénie prolongée ou ayant présenté une neutropénie normalisée en moins de 42 jours) après un traitement par MabThera associé à FC. Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence des anémies. Des cas de neutropénies tardives sont survenus plus de quatre semaines après la dernière perfusion de MabThera. Dans l'étude en première ligne de traitement dans la LLC, les patients ayant un stade C de Binet dans le groupe R-FC ont présenté plus d'effets indésirables que ceux du groupe FC (R-FC 83 % *vs* FC 71 %). Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, des thrombopénies de grade 3/4 ont été rapportées chez 11 % des patients du groupe R-FC, comparées à 9 % des patients du groupe FC. 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. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles cardiaques de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 3 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 4 % vs FC 4 %). Système respiratoire : Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. 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. A contrario, 3 patients (1,5 %) du groupe CHOP ont présenté des événements vasculaires cérébraux qui se sont tous produits pendant la période de suivi. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles du système nerveux de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 4 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 3 % vs FC 3 %). Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, crises épileptiques et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie. 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 dans le lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute, 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

Mentions légales MabThera

retraitée 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). Populations particulières de patients - MabThera en association : Patients âgés (≥ 65 ans) : L'incidence des effets indésirables hématologiques/lymphatiques de grade 3/4 était plus élevée chez les patients âgés comparée aux patients plus jeunes (< 65 ans), dans la LLC non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire.

Expérience acquise dans la polyarthrite rhumatoïde : Le profil général de tolérance de MabThera dans la polyarthrite rhumatoïde est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Le profil de tolérance de MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère est résumé dans les rubriques ci-après. Au cours des essais cliniques, plus de 3 100 patients ont reçu au moins un traitement et ont été suivis pendant des périodes allant de 6 mois à plus de 5 ans ; environ 2 400 patients ont reçu deux cycles de traitement ou plus dont plus de 1 000 ont reçu au moins 5 cycles. Les données de tolérance collectées sur MabThera depuis sa commercialisation reflètent le profil d'effets indésirables attendu tel que décrit dans les études cliniques de MabThera (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. Les événements sont listés dans le Tableau 2. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) et très rare ($< 1/10\,000$). 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 MabThera ont été les réactions liées à la perfusion. L'incidence globale des réactions liées à la perfusion dans les essais cliniques a été de 23 % lors de la première perfusion et a diminué lors des perfusions ultérieures. Les réactions graves liées à la perfusion ont été peu fréquentes (0,5 % des patients) et ont été observées principalement lors du 1^{er} cycle. Outre les effets indésirables observés lors des essais cliniques PR avec le rituximab, des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ainsi que des réactions de type sérique ont été rapportées depuis la commercialisation de MabThera.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera au cours des études cliniques et depuis la commercialisation :

Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaires	Bronchite, sinusite, gastroentérite, pied d'athlète			LEMP, réactivation d'hépatite B
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie ¹		Neutropénie Tardive ²	Réaction de type maladie sérique
Affections cardiaques				Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde	Flutter auriculaire

Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration	* ³ Réactions liées à la perfusion (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème périphérique, érythème)		* ³ Réactions liées à la perfusion (œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie			
Affections du système nerveux	céphalée	Paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie			
Affections psychiatriques		Dépression, anxiété			
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-oesophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute			
Affections musculo-squelettiques		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose, bursite			
Investigations	Diminution des taux d'IgM ⁴	Diminution des taux d'IgG ⁴			
¹ Fréquence provenant des valeurs biologiques collectées lors du suivi biologique de routine dans le cadre des essais cliniques. ² Fréquence provenant de données post-commercialisation. ³ Réactions survenues pendant ou dans les 24h suivant la perfusion. Voir également les réactions liées à la perfusion ci-dessous. Les réactions liées à la perfusion peuvent être dues à une réaction d'hypersensibilité et/ou liées au mécanisme d'action du produit. ⁴ Inclut des observations obtenues lors des contrôles biologiques de routine.					
Retraitement : Le profil de tolérance de retraitement des patients est similaire à celui observé après le traitement initial. Le taux de tous les effets indésirables survenus après une première exposition à MabThera a été plus élevé durant les six premiers mois, puis a diminué. Ceci est principalement dû aux réactions liées à la perfusion (effets indésirables les plus fréquents au cours du premier cycle de traitement), à l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et aux infections qui ont été plus fréquentes durant les 6 premiers mois de traitement. <i>Réactions liées à la perfusion :</i> Les effets indésirables les plus fréquents suivant l'administration de MabThera au cours des essais cliniques ont été les réactions liées à la perfusion (cf tableau 2). Parmi les 3 189 patients traités					

Mentions légales MabThera

par MabThera, 1 135 (36 %) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, avec 733/3 189 (23 %) des patients présentant une réaction liée à la perfusion après la première perfusion du traitement initial. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de perfusions. Au cours des essais cliniques, moins de 1 % (17/3 189) des patients ont eu une réaction grave liée à la perfusion. Aucun décès, ni événement CTC de grade 4 lié à une réaction à la perfusion n'a été observé dans les essais cliniques. La proportion d'événements CTC de grade 3, ainsi que des réactions liées à la perfusion ayant conduit à un arrêt de traitement, a diminué avec le nombre de perfusions et a été rare à partir de 3 cycles de traitement. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a réduit significativement l'incidence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (voir Posologie et mode d'administration, et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des réactions sévères liées à la perfusion d'évolution fatale ont été rapportées depuis la commercialisation. *Infections* : Le taux global d'infection sous MabThera a été d'environ 94 pour 100 patient-années. Les infections étaient principalement légères à modérées et étaient principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires. L'incidence des infections graves ou ayant nécessité des antibiotiques par voie intraveineuse, a été environ de 4 pour 100 patient-années. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'infection grave après plusieurs cycles de MabThera. Des infections des voies respiratoires basses (y compris pneumonie) ont été rapportées durant les essais cliniques, avec une incidence similaire dans les bras MabThera et dans les bras-contrôle. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de MabThera dans le traitement de maladies auto-immunes. Celles-ci incluent la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes hors AMM dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites. Des 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). Des réactivations d'infection d'hépatite B ont aussi été très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Événements cardiovasculaires* : Un taux de 1,3 pour 100 patient-années d'événements cardiaques graves a été rapporté chez les patients traités par MabThera comparé à un taux de 1,3 pour 100 patient-années chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients ayant présenté des événements cardiaques (graves ou non) n'a pas augmenté avec le nombre de cycles de traitement. *Neutropénie* : Des cas de neutropénie associés au traitement par MabThera ont été observés, la majorité d'entre eux ayant été transitoires et d'intensité légère à modérée. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration de MabThera (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans la période des essais cliniques contrôlée versus placebo, 0,94 % (13/1 382) des patients traités par rituximab et 0,27 % (2/731) des patients sous placebo ont présenté une neutropénie sévère. Des cas de neutropénie, y compris des cas de neutropénie sévère tardive et persistante, ont été rarement rapportés depuis la commercialisation, certains d'entre eux ont été associés à des infections d'évolution fatale. *Anomalies des paramètres biologiques* : Une hypogammaglobulinémie (IgG ou IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients PR traités par MabThera. Globalement il n'a pas été observé d'augmentation du taux d'infections ou d'infections graves après la survenue d'un taux bas des IgG ou IgM (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 1 000 mg au cours d'études cliniques contrôlées chez les patients atteints de maladie auto-immune. La dose la plus élevée testée à ce jour est de 5 g chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Aucun signal de tolérance supplémentaire n'a été observé. Depuis la commercialisation, cinq cas de surdosage au rituximab ont été rapportés. Trois cas n'ont présenté aucun effet indésirable. Les deux effets indésirables rapportés ont été des symptômes pseudo-grippaux après une dose de 1,8 g de rituximab et une insuffisance respiratoire fatale après une dose de 2 g de rituximab.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Groupe pharmaco-thérapeutique : anticorps monoclonaux, 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 généralement dans les 12 mois après la fin de celui-ci, bien que cela puisse prendre plus de temps chez certains patients (jusqu' à une période médiane de reconstitution de 23 mois après la phase d'induction). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques a été observée après deux perfusions de 1 000 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 et dans la leucémie lymphoïde chronique :

Lymphome folliculaire : Monothérapie : *Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :* dans l'étude pivotale, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de 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 % (IC₉₅ % : 41 % - 56 %) avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Dans une analyse en sous groupe, le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients appartenant aux sous-types histologiques B, C et D (International Working Formulation) par comparaison au sous-type A (58 % *versus* 12 %). Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % *versus* 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute 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

Mentions légales MabThera

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 globale a été de 36 % (IC₉₅ % : 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 globale a été de 38 % (IC₉₅ % : 26 % - 51 % ; RC 10 %, RP 28 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 17,8 mois (valeurs extrêmes 5,4 – 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-rank). La durée médiane de réponse au traitement était de 37,7 mois dans le bras R-CVP et de 13,5 mois dans le bras CVP ($p < 0,0001$, test log-rank). Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale ($p = 0,029$, test log-rank stratifié par centre) : le taux de survie à 53 mois était de 80,9 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 71,1 % pour les patients dans le bras CVP. Les résultats issus de 3 autres études randomisées utilisant MabThera en association à une chimiothérapie autre que CVP (CHOP, MCP, CHVP / Interféron- α) 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 $p = 0,016$

Etude	Traitement, n	Suivi médian, mois	Taux de réponse globale, %	Réponse complète (RC), %	TTP / TTF / SSP / EFS	Taux de SG, %
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 : Lymphome folliculaire non précédemment traité : Dans une étude internationale multicentrique prospective en ouvert de phase III, 1193 patients présentant un lymphome folliculaire avancé non précédemment traité ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), selon le choix de l'investigateur. Un total de 1 078 patients ont répondu au traitement d'induction, dont 1 018 ont été randomisés entre le traitement d'entretien par MabThera (n = 505) et le groupe observation (n = 513). Les caractéristiques à l'inclusion et le stade de la maladie étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Le traitement d'entretien par MabThera a consisté en une perfusion unique de MabThera à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans. Après une durée médiane d'observation de 25 mois depuis la randomisation, le traitement d'entretien par MabThera a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère principal d'efficacité, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, comparé au groupe observation chez les patients présentant un lymphome folliculaire non précédemment traité (tableau 4). Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par MabThera a également été observé sur les critères secondaires d'efficacité : survie sans événement, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome, temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie et le taux de réponse globale (tableau 4).

Tableau 4 : Phase d'entretien: résumé des résultats d'efficacité de MabThera versus Observation (durée médiane d'observation de 25 mois)

	Observation N = 513	Rituximab N = 505	Valeur de p (Log-rank)	Réduction du risque
Critère principal d'efficacité				
Survie sans progression (médiane)	NA	NA	< 0,0001	50 %
Critères secondaires d'efficacité				
Survie sans événement (médiane)	37,8 mois	NA	< 0,0001	46 %
Survie globale (médiane)	NA	NA	0,7246	11 %
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (médiane)	NA	NA	0,0003	39 %
Temps jusqu'à nouvelle	NA	NA	0,0011	40 %

Mentions légales MabThera

	chimiothérapie (médiane)				
	Taux de réponse globale*	55,0 %	74,0 %	< 0,0001	[Odds ratio = 2,33]
	Taux de réponse complète (RC/RCnc) *	47,7 %	66,8 %	< 0,0001	[Odds ratio = 2,21]

*A la fin du traitement d'entretien/ de l'observation;
NA : non atteint(e) ; RCnc : réponse complète non confirmée

Le traitement d'entretien par MabThera a montré un bénéfice cohérent dans tous les sous-groupes testés, définis dans le protocole : sexe (masculin, féminin), âge (< 60 ans, ≥ 60 ans), score FLIPI (<= 1, 2 ou ≥ 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et quelle que soit la qualité de la réponse au traitement d'induction (réponse complète [RC/RCnc] ou partielle [RP]). Des analyses exploratoires sur le bénéfice du traitement d'entretien ont montré un effet moins marqué chez les patients âgés (> 70 ans), cependant les effectifs étaient faibles. Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire : Dans une étude internationale multicentrique prospective ouverte de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire 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 lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires comparativement au CHOP (voir tableau 5).

Tableau 5 : 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-rank). 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 (IC₉₅ % : 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-rank). Le traitement d'entretien par MabThera a réduit le risque de décès de 56 % (IC₉₅ % : 22 %-75 %).

Tableau 6 : 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) (Estimation 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 %
Survie sans maladie^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analyse en sous-groupes				
SSP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
RC	14,3	52,8	0,0008	64 %
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
SG				
CHOP	NA	NA	0,0348	55 %
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56 %

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 6). 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. A l'inclusion, les deux groupes de patients traités étaient bien équilibrés quant aux caractéristiques et l'état de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de la survie sans événement (critère principal d'efficacité : les événements étaient le décès, la rechute ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement 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, β_2 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

Mentions légales MabThera

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.

Leucémie lymphoïde chronique : Dans deux études randomisées en ouvert, un total de 817 patients atteints de LLC, non précédemment traités et 552 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, ont été randomisés afin de recevoir soit une chimiothérapie FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles, soit MabThera en association à une chimiothérapie FC (R-FC). MabThera a été administré à la posologie de 375 mg/m² pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m² le premier jour des cycles suivants. Les patients étaient exclus de l'étude LLC en rechute ou réfractaire s'ils avaient été précédemment traités par des anticorps monoclonaux ou s'ils étaient réfractaires (défini comme un échec à obtenir une rémission partielle d'au moins 6 mois) à la fludarabine ou à un analogue nucléosidique. L'analyse d'efficacité a porté sur un total de 810 patients (403 R-FC, 407 FC) pour l'étude LLC en première ligne (Tableau 7a et 7b) et 552 patients (276 R-FC, 276 FC) pour l'étude LLC en rechute ou réfractaire (Tableau 8). Dans l'étude LLC en première ligne, après une durée médiane d'observation de 48,1 mois, la survie sans progression médiane a été de 55 mois dans le groupe R-FC et de 33 mois dans le groupe FC ($p < 0,0001$, test de log-rank). L'analyse de la survie globale a montré un bénéfice significatif du traitement R-FC par rapport à la chimiothérapie FC seule ($p = 0,0319$, test de log-rank) (Tableau 7a). Le bénéfice en terme de survie sans progression a été observé de façon homogène dans la plupart des sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion (stades A à C de Binet) (Tableau 7b).

Tableau 7a : Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Résumé des résultats d'efficacité de MabThera + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 48,1 mois :

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

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2 ; NA : non atteint ; n.a. : non applicable ; * : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP ; ** : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

Tableau 7b : Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Hazard ratio de la survie sans progression en fonction du stade Binet (analyse en sous-groupes, en ITT), durée médiane d'observation : 48,1 mois :

Survie sans progression (SSP)	Nombre de patients		Hazard Ratio (IC à 95 %)	Valeur de p (test de Wald, non ajusté)
	FC	R-FC		
Stade A de Binet	22	18	0,39 (0,15 ; 0,98)	0,0442
Stade B de Binet	259	263	0,52 (0,41 ; 0,66)	< 0,0001
Stade C de Binet	126	126	0,68 (0,49 ; 0,95)	0,0224

IC : intervalle de confiance. Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, la survie sans progression

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

Tableau 8 : Traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire. Résumé des résultats d'efficacité de MabThera + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 25,3 mois) :

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

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2. * : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP. NA : non atteint. n.a. : non applicable. ** : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

Les résultats d'autres études utilisant MabThera en association à une autre chimiothérapie (dont CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine et cladribine) dans le traitement de la LLC en première ligne et/ou en rechute ou réfractaire ont également démontré des taux élevés de réponse globale avec un bénéfice en terme de survie sans progression et une toxicité (notamment myélotoxicité) légèrement plus élevée. Ces études justifient l'utilisation de MabThera avec toute chimiothérapie. Les données recueillies chez près de 180 patients prétraités par MabThera ont démontré un bénéfice clinique (dont des réponses complètes) et sont en faveur d'un retraitement par MabThera. Population pédiatrique : L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un lymphome folliculaire et une leucémie lymphoïde chronique. Voir Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Expérience clinique dans la polyarthrite rhumatoïde : L'efficacité et la tolérance de MabThera dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux anti-TNF, ont été démontrées dans une étude pivot multicentrique, randomisée, contrôlée et en double insu (étude 1). L'étude 1 a évalué 517 patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF. Les patients éligibles étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde active, diagnostiquée selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology). MabThera a été administré en 2 perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Les patients ont reçu 2 perfusions intraveineuses de 1 000 mg de MabThera ou de placebo, en association au méthotrexate. Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par 60 mg de prednisone par voie orale les jours 2 à 7 puis par 30 mg les jours 8 à 14 après la première perfusion. Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24^{ème} semaine. Les patients ont été suivis au-delà de la 24^{ème} semaine pour une évaluation à long terme, incluant un bilan radiologique à 56 et à 104 semaines. Durant cette période, 81 % des patients issus du groupe placebo initial ont reçu du rituximab entre la semaine 24 et la semaine 56 dans le cadre d'une extension du protocole en ouvert. Les études sur le rituximab chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde précoce (patients naïfs de méthotrexate ou avec une réponse inadéquate au méthotrexate mais

Mentions légales MabThera

n'ayant pas encore été traités par anti-TNF) ont atteint leurs objectifs principaux. MabThera n'est pas indiqué chez ces patients tant que les données de tolérance à long terme sont insuffisantes, notamment en ce qui concerne le risque de développer des tumeurs malignes et une LEMP.

Résultats d'efficacité clinique : MabThera en association au méthotrexate a significativement augmenté la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 20 % du score ACR comparativement aux patients traités par le méthotrexate seul (Tableau 9). Dans l'ensemble des études de développement, le bénéfice du traitement était similaire chez tous les patients, indépendamment de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs ou de l'évolution de la maladie. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de tous les paramètres de la réponse ACR (nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluations globales par le patient et par le médecin, indice d'incapacité (HAQ), évaluation de la douleur et protéine C-réactive (mg/dl)) a également été observée.

Tableau 9 : Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude 1 (Population ITT)

	Résultat†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1 000 mg)
Étude 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Réponse EULAR (Bonne/Modérée)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Variation moyenne du score DAS	-0,34	-1,83***

† Résultats à 24 semaines

Différence significative avec le placebo + méthotrexate au moment de l'évaluation du critère primaire : *** $p \leq 0,0001$

Les patients traités par MabThera en association au méthotrexate ont obtenu une réduction du score d'activité de la maladie (DAS28) significativement plus importante que les patients traités uniquement par méthotrexate (Tableau 9). De même, dans toutes les études, la proportion de patients obtenant une réponse EULAR (European League Against Rheumatism) bonne ou modérée a été significativement plus élevée sous MabThera + méthotrexate que sous méthotrexate seul (Tableau 9).

Résultats radiologiques : Les dommages articulaires structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. L'étude 1 a été conduite chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF. Dans cette étude, à 56 semaines, la progression radiographique a été significativement moindre chez les patients ayant reçu MabThera en association au méthotrexate par rapport aux patients ayant reçu initialement du méthotrexate seul. Quatre-vingt-un pourcent 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 MabThera/MTX (Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats radiographiques à un an dans l'étude 1 (population en ITT modifiée)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 000 mg
Étude 1	(n = 184)	(n = 273)
Variation moyenne depuis l'inclusion Score total de Sharp modifié	2,30	1,01*
Score d'érosion	1,32	0,60*
Score de pincement articulaire	0,98	0,41**
Pourcentage de patients sans progression radiographique	46 %	53 %, NS
Pourcentage de patients sans modification de l'érosion	52 %	60 %, NS

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

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abréviation : NS, non significatif.

L'inhibition du taux de progression des dommages articulaires a également été observée sur le long terme. Dans l'étude 1, l'analyse radiographique à 2 ans, chez les patients sous MabThera + méthotrexate, par rapport aux patients sous méthotrexate seul, a démontré : une réduction significative de la progression des dommages articulaires structuraux et une proportion significativement supérieure de patients sans progression des dommages articulaires au-delà de 2 ans. Résultats sur la fonction physique et la qualité de vie : Des diminutions significatives de l'indice d'incapacité (HAQ-DI), et du score de fatigue (FACIT-Fatigue) ont été observées chez les patients traités par MabThera comparés à ceux traités par méthotrexate seul. La proportion de patients atteignant une différence minimale cliniquement pertinente (MCID) de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) (définie par la diminution du score total individuel > 0,22), a également été plus élevée chez les patients sous rituximab que sous méthotrexate seul (Tableau 11). Une amélioration significative de la qualité de vie a été démontrée avec une amélioration significative à la fois du score de capacité physique (PHS) et du score de capacité mentale (MHS) du SF-36. De plus, une proportion plus élevée de patients a atteint des différences minimales cliniquement pertinentes (MCIDs) pour ces scores (Tableau 11).

Tableau 11 : Résultats des scores de fonction physique et de qualité de vie à 24 semaines dans l'étude 1

Résultats†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
	N = 201	N = 298
Evolution moyenne de l'indice d'incapacité HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Evolution moyenne de l'indice de fatigue FACIT-T	-0,5	-9,1***
	N = 197	N = 294
Evolution moyenne du score physique (PHS) du SF-36	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Evolution moyenne du score mental (MHS) du SF- 36	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

Mentions légales MabThera

† Résultats à 24 semaines

Différences significatives par rapport au placebo à la première évaluation: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$
*** $p \leq 0,0001$

MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

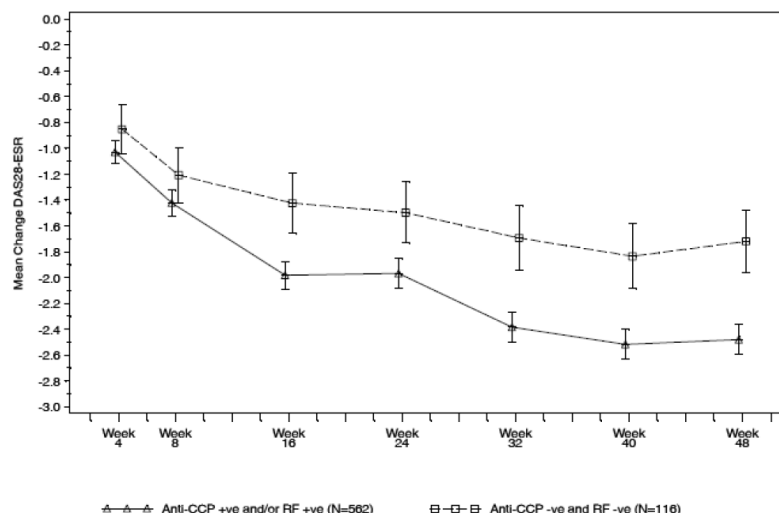
Efficacité chez les patients séropositifs aux autoanticorps (FR et/ou anti-CCP) : Une meilleure efficacité a été observée chez les patients séropositifs au facteur rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-CCP (anticorps anti-peptides citriques citrullinés), traités par MabThera en association au MTX, comparés aux patients séronégatifs à ces autoanticorps. Les résultats d'efficacité chez les patients traités par MabThera ont été analysés selon leur statut d'autoanticorps avant le début du traitement. A la 24^{ème} semaine, les patients séropositifs au FR et/ou aux anti-CCP lors de l'inclusion, ont eu une probabilité significativement augmentée d'obtenir une réponse aux critères ACR20 et ACR50, comparés aux patients séronégatifs ($p = 0,0312$ et $p = 0,0096$) (Tableau 12). A la semaine 48, cette observation s'est confirmée avec également une augmentation significative de la probabilité d'obtenir une réponse ACR70 chez les patients séropositifs aux autoanticorps. A la semaine 48, les patients séropositifs avaient 2 à 3 fois plus de chance d'obtenir une réponse ACR que les patients séronégatifs. Les patients séropositifs ont également montré une diminution du score DAS28-VS significativement plus importante que les patients séronégatifs (Figure 1).

Tableau 12 : Synthèse de l'efficacité en fonction des statuts des autoanticorps à l'inclusion

	Semaine 24		Semaine 48	
	Séropositifs (n = 514)	Séronégatifs (n = 106)	Séropositifs (n = 506)	Séronégatifs (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Réponse EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Evolution moyenne du DAS28-VS	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Les seuils de significativité sont définis par : * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

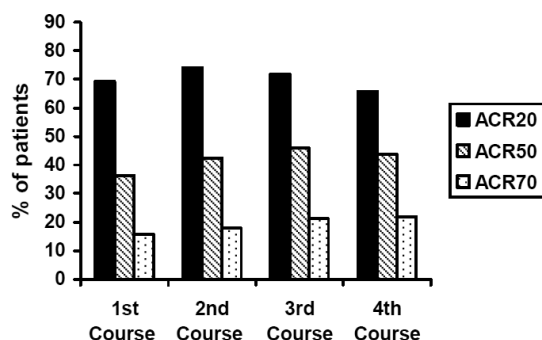
Figure 1 : Evolution depuis l'inclusion du score DAS28-VS selon le statut d'autoanticorps à l'inclusion



Efficacité à long terme après plusieurs cycles de traitement : Sur plusieurs cycles de traitement et dans toutes les populations de patients étudiées (Figure 2), le traitement par MabThera associé au méthotrexate a montré une amélioration prolongée des signes cliniques et des symptômes de la PR (selon les scores ACR, DAS28-VS, et les réponses EULAR). Il a été observé une amélioration

soutenue de la fonction physique mesurée par le score HAQ-DI et la proportion de patients atteignant le MCID pour le score HAQ-DI.

Figure 2 : Réponses ACR pour 4 cycles de traitement mesurées 24 semaines après chaque cycle (par patient, par visite) chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF (n = 146).



Résultats des analyses biologiques : Au total, 392/3 095 (12,7 %) patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont eu des taux d'anticorps humains anti-chimériques (HACA positif) dans les études cliniques, après un traitement par MabThera. L'émergence des HACA n'a pas été associée à une détérioration clinique ou à un risque accru de réactions aux perfusions ultérieures chez ces patients. La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.

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

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

Lymphomes non-hodgkiniens : A 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}

Mentions légales MabThera

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 1 177 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.

Leucémie lymphoïde chronique : Le rituximab a été administré en perfusion intraveineuse à la posologie de 375 mg/m² pour le premier cycle, puis augmentée à 500 mg/m² pour chacun des 5 cycles suivants, en association à la fludarabine et cyclophosphamide chez les patients atteints de LLC. La C_{max} moyenne (N = 15) a été de 408 µg/ml (valeurs extrêmes, 97 à 764 µg/ml) après la cinquième perfusion de 500 mg/m² et la demi-vie terminale moyenne a été de 32 jours (valeurs extrêmes, 14 à 62 jours).

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. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et 1 000 mg au jour 1 et 15 dans quatre études. Pour toutes les études, et dans la limite des doses étudiées, la pharmacocinétique du rituximab a été dose-dépendante. Après la première perfusion, la C_{max} moyenne sérique du rituximab variait de 157 à 171 µg/ml à la dose 2 x 500 mg, et de 298 à 341 µg/ml à la dose 2 x 1 000 mg. Après la deuxième perfusion, la C_{max} moyenne variait entre 183 et 198 µg/ml à la dose 2 x 500 mg, et de 355 à 404 µg/ml à la dose 2 x 1 000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne variait de 15 à 16 jours à la dose 2 x 500 mg, et de 17 à 21 jours à la dose 2 x 1 000 mg. La C_{max} moyenne était 16 à 19% plus élevée après la deuxième perfusion qu'après la première pour les 2 doses. La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et de 1 000 mg lors du deuxième cycle de traitement. La C_{max} moyenne sérique du rituximab après la première perfusion variait de 170 à 175 µg/ml à la dose 2 x 500 mg, et de 317 à 370 µg/ml à la dose 2 x 1 000 mg. La C_{max} après la deuxième perfusion a été de 207 µg/ml à la dose 2 x 500 mg, et variait de 377 à 386 µg/ml à la dose 2 x 1 000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne après la deuxième perfusion du deuxième cycle de traitement, était de 19 jours à la dose 2 x 500 mg, et variait de 21 à 22 jours à la dose 2 x 1 000 mg. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab ont été comparables sur les deux cycles 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 µg/ml et une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE : 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^{ème} jours 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.

INCOMPATIBILITES : 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. A 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'ELIMINATION : 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : 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. Inscrits sur la liste Rétrocession et la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Roche Registration Limited – 6 Falcon Way – Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni.
Représentant local : Roche SAS – 30, cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt cedex
Tél : 01 47 61 40 00.

NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :

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 : 3400956060030.

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 : 3400956060269.

DATE APPROBATION/REVISION : Mai 2012. V08/12.

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 0147614000.

Mircera[®]

(méthoxy polyéthylène glycol-époïétine β)

- Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) *Page 116*
- Mentions légales Mircera *Page 117*

Mircera – Anémie symptomatique associée à l'IRC

Mircera – Anémie symptomatique associée à l'IRC	
INDICATION (RCP 4.1)	Traitement de l' anémie symptomatique associée à l' insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte. <i>- AMM le 20 juillet 2007 (dernière mise à jour le 15 mai 2012)</i>
Hg CIBLE (RCP 4.2)	MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).
POSOLOGIE (RCP 4.2)	• Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) : Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois. De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés. La dose peut être augmentée d'environ 25 % par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25 % peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible. • Patients en cours de traitement par un ASE : Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1* (RCP MIRCERA). La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.
RBU	Sans objet

*Tableau 1 RCP : doses initiales de MIRCERA

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)	Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)
< 40	< 8 000	120
40 - 80	8 000-16 000	200
> 80	> 16 000	360

MIRCERA® Méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

Solution injectable en seringue préremplie 30 µg/ 0,3 ml - 50 µg/ 0,3 ml - 75 µg/ 0,3 ml - 100 µg/ 0,3 ml - 120 µg/ 0,3 ml - 150 µg/ 0,3 ml - 200 µg/ 0,3 ml - 250 µg/ 0,3 ml - 360 µg/ 0,6 ml.

COMPOSITION : Une seringue préremplie contient 30 µg - 50 µg - 75 µg - 100 µg - 120 µg - 150 µg - 200 µg - 250 µg - 360 µg de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 100 µg/ ml (seringue 30 µg/ 0,3 ml) - 167 µg/ ml (seringue 50 µg/ 0,3 ml) - 250 µg/ ml (seringue 75 µg/ 0,3 ml) - 333 µg/ ml (seringue 100 µg/ 0,3 ml) - 400 µg/ ml (seringue 120 µg/ 0,3 ml) - 500 µg/ ml (seringue 150 µg/ 0,3 ml) - 667 µg/ ml (seringue 200 µg/ 0,3 ml) - 833 µg/ ml (seringue 250 µg/ 0,3 ml) - 600 µg/ ml (seringue 360 µg/ 0,6 ml) -. Ces dosages correspondent à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation. * conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxypolyéthylène glycol (PEG) linéaire. L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir Propriétés pharmacodynamiques.

Excipients : phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188, eau ppi.

Aspect : La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte :

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale. Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques. MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents. En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous. Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie. Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) : Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel,

Mentions légales Mircera

administrée en une injection sous-cutanée tous les mois. De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés. La dose peut être augmentée d'environ 25 % par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25 % peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois. Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE : Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA :

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)	Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)
< 40	< 8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
> 80	> 16 000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25 %. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois. Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

Interruption du traitement : Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

Omission d'une dose : Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

Utilisation pédiatrique : MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

Patients âgés : Lors des études cliniques, 24 % des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20 % de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients insuffisants hépatiques : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (cf. Propriété pharmacocinétiques).

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypertension artérielle non contrôlée.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Une **supplémentation martiale** est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement. **L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes.** Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps antiérythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE. **Des cas d'érythroblastopénie** dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont Mircera. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir Effets indésirables). **Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C** : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époïétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C. **Taux d'hémoglobine** : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique Posologie et mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (cf. Effets indésirables). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter

Mentions légales Mircera

une transfusion sanguine. **Surveillance de la pression artérielle** : comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (cf. Posologie et mode d'administration). **Effets sur la croissance tumorale** : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexpliquée de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer. La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à $500 \times 10^9/l$. Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients. Un **usage détourné** de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital. Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

FECONDITE GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse : Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (cf. Données de sécurité précliniques). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement : On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES : Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3 042 patients atteints d'une IRC, dont 1 939 traités par MIRCERA et 1 103 par un autre ASE. Environ 6 % des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent). Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC :

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée. Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques. Un taux de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE. Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépôétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Expérience depuis la commercialisation : Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue. Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue. Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir Mises en garde et précautions d'emploi).

SURDOSAGE : La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (cf. Posologie et mode d'administration). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03. Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représente environ 30 kDa. MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur

Mentions légales Mircera

de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes. Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines. Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez 4 038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir Mises en gardes et précautions d'emploi). L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18). L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales. La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées *versus* placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées *versus* placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle. Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13 900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 % : 1.00 – 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir Mises en garde et précautions d'emploi). Mircera n'est pas indiqué

pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir Posologie et mode d'administration), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non. Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ont été observées 95 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta après administration sous-cutanée a été de 54 %. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés. Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta après administration sous-cutanée a été de 62 % et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés. Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta est de 134 heures. Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament. Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés. Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (cf. Posologies et mode d'administration).

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires). Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol – epoetin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

INCOMPATIBILITES : En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Mentions légales Mircera

CONSERVATION : Durée de conservation : 3 ans. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION : La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées. Ne pas agiter. Amener la seringue à température ambiante avant l'injection. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne, et aux médecins exerçant dans des services de dialyse à domicile. Remboursé Sec. Soc. à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl), et une aiguille 27G1/2. Boîte de 1.

MIRCERA 30 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/017, CIP 3400939037257, prix : 62,63 €.

MIRCERA 50 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/008, CIP 3400938151459, prix: 101,53 €.

MIRCERA 75 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/009, CIP 3400938151510, prix: 150,14 €.

MIRCERA 100 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/010, CIP 3400938151749, prix: 198,21 €.

MIRCERA 120 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/020, CIP 3400939038087, prix : 235,76 €.

MIRCERA 150 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/011, CIP 3400938151800, prix: 292,09 €.

MIRCERA 200 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/012, CIP 3400938152050, prix: 385,98 €.

MIRCERA 250 µg/ 0,3 ml : EU/1/07/400/013, CIP 3400938152111, prix: 479,87 €.

MIRCERA 360 µg/ 0,6 ml : EU/1/07/400/021, CIP 3400939038148, prix : 677,03 €.

TITULAIRE DE L'AMM : Roche Registration Limited – 6 Falcon Way – Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni.

Représentant local : ROCHE SAS – 30, cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt cedex Tél. : 01 47 61 40 00.

DATE D'APPROBATION /REVISION : Janvier 2012. **V0112.**

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 0147614000.

NeoRecormon[®]

(époïétine β)

• Insuffisance rénale chronique	<i>Page 126</i>
• Anémie du nouveau-né prématuré	<i>Page 126</i>
• Oncologie	<i>Page 127</i>
• Dons de sang autologue	<i>Page 127</i>
• Situations temporairement acceptables (PTT)	<i>Page 128</i>
• Mentions légales NeoRecormon	<i>Page 130</i>

NeoRecormon – Indications de l'AMM

NeoRecormon – Insuffisance rénale chronique	
INDICATION (RCP 4.1)	Traitement de l' anémie symptomatique associée à l' insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. - AMM le 16 juillet 1997
Hg CIBLE (RCP 4.2)	NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).
POSOLOGIE (RCP 4.2)	- Phase de correction - <u>Administration sous-cutanée</u> : La posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 0,25 g/dl par semaine). La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes. - <u>Administration intraveineuse</u> : La posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle. Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine. - Phase d'entretien Pour maintenir l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien). Dans le cas d'une administration par voie sous cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.
NeoRecormon – Anémie du nouveau-né prématuré	
INDICATION (RCP 4.1)	Prévention de l' anémie du nouveau-né prématuré , de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines. - AMM le 16 juillet 1997
POSOLOGIE (RCP 4.2)	La solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine . Il est recommandé de commencer le traitement par NeoRecormon le plus tôt possible, de préférence avant le 3 ^{ème} jour de vie. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. Le traitement doit durer 6 semaines .

Information destinée aux professionnels d'établissement de santé et institutionnels régionaux

NeoRecormon – Oncologie	
INDICATION (RCP 4.1)	Traitement de l' anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie . - AMM le 16 juillet 1997
Hg CIBLE (RCP 4.2)	La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée.
POSOLOGIE (RCP 4.2)	La dose initiale recommandée est de 30.000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen). La dose maximale ne doit pas dépasser 60.000 UI par semaine . Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie .

NeoRecormon – Dons de sang autologue	
INDICATION (RCP 4.1)	Augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. - AMM le 16 juillet 1997
Hg CIBLE (RCP 4.2)	Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite $\geq$ 33 %), NeoRecormon est administré à la fin du don. Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 % .
POSOLOGIE (RCP 4.2)	La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médico-chirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène (se référer au RCP NeoRecormon pour le détail du calcul de la posologie). La posologie maximale ne doit pas dépasser 1 600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse , et 1 200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée .

NeoRecormon – Situations temporairement acceptables

NeoRecormon – Syndrome myélodysplasique (SMD)	
Juin 2010	
ELIGIBILITE	Les critères d'éligibilité retenus sont : - [Hb] < 10 g/dL ou besoins transfusionnels en globules rouges. - IPSS* de bas risque 0 ou int-1, - Pour les cas exceptionnels où un caryotype médullaire ne peut être réalisé (IPSS non évaluable), le pourcentage de blastes médullaires devra être inférieur à 10 %. * Index Pronostique International des SMD
DOSE	NeoRecormon® : 30 000 à 60 000 U/semaine.
DUREE DE TRAITEMENT	Les administrations sont à ajuster au taux d'hémoglobine si une bonne réponse est obtenue au bout de 12 semaines et à maintenir tant qu'il existe un bénéfice clinique et hématologique.
Hg CIBLE	La cible d'hémoglobine recommandée est : [Hb] = 10–12 g/dL.
AJUSTEMENT POSOLOGIE	Un hémogramme hebdomadaire de contrôle est nécessaire pendant les 12 premières semaines de traitement. Une réévaluation de l'efficacité du traitement se fera entre 4 et 8 semaines afin de réajuster les doses de NeoRecormon® et de discuter l'association à du G-CSF en cas de non réponse. Si aucune réponse ou perte de la réponse (baisse de l'hémoglobine ou besoins transfusionnels) après 12 semaines de traitement, celui-ci devra être arrêté (selon IWG 2006).

RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Avril 2010, NeoRecormon® (époïétine β)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/EPO/Tableau-EPO/NEORECORMON-10-000-UI-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-en-cartouche-pour-solution-injectable-en-seringue-pre-remplie>

NeoRecormon – Anémie chez le patient infecté par le VHC	
Janvier 2008	
ELIGIBILITE	Anémie (hémoglobine <10 g/dl) chez le patient infecté par le VHC , traité par bithérapie ribavirine + (Peg-)IFN et ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude PEGEPO .
DOSE	Malgré l'absence de recherche de dose, la dose de 30 000 UI /semaine par voie sous cutanée est recommandée.
Hg CIBLE	La concentration d'hémoglobine à atteindre est de 12 g/dl , compte tenu du risque thrombogène associé.
AJUSTEMENT POSOLOGIE	La concentration d'hémoglobine doit être régulièrement contrôlée au cours du traitement. Si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1 g/dl au bout de 4 semaines de traitement, il faut en premier lieu vérifier l'absence d'autres causes d'anémie. En l'absence d'autres causes d'anémie, deux options peuvent alors se présenter en cas de non réponse au traitement par l'époétine bêta : soit réduire la dose de ribavirine ou l'arrêter si nécessaire selon les critères de l'AMM de la ribavirine, soit envisager une augmentation de l'époétine bêta selon les modalités recommandées dans le cadre de l'AMM pour les patients cancéreux. Contrairement à la première option, on ne dispose pas de recul clinique sur l'augmentation des doses de l'époétine bêta dans le contexte de l'hépatite C.

RBU : Référentiels de bon usage hors GHS (INCa/Afssaps/HAS) Avril 2010, NeoRecormon® (époétine β)

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/EPO/Tableau-EPO/NEORECORMON-10-000-UI-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-en-cartouche-pour-solution-injectable-en-seringue-pre-remplie>

Mentions légales NeoRecormon

NEORECORMON Epoetin beta (érythropoïétine humaine recombinante)

Multidose lyophilisat et solvant pour solution injectable 50 000 UI (5 000 UI/ml)

Solution injectable en seringue préremplie 500 UI ; 2 000 UI ; 3 000 UI ; 4 000 UI ; 5 000 UI ; 6 000 UI ; 10 000 UI ; 20 000 UI ; 30 000 UI.

COMPOSITION :

Multidose : 50 000 UI (Unités Internationales) : 415 µg d'epoetin beta*/flacon + 1 ampoule de 10 ml de solvant. Un ml de solution reconstituée contient 5 000 UI d'epoetin beta - Aspect : lyophilisat blanc et transparent, solvant incolore. Excipients : Lyophilisat : L-phénylalanine (jusqu'à 5,0 mg/flacon), chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par dose), urée, polysorbate 20, phosphate monosodique, phosphate disodique, chlorure de calcium, glycine, L-leucine, L-isoleucine, L-thréonine, L-acide glutamique. Solvant : alcool benzylique (jusqu'à 40 mg par ampoule de solvant multidose), chlorure de benzalkonium, eau ppi.

Seringue préremplie : 500 UI : 0,3 ml de solution contient 4,15 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 1 667 UI d'epoetin beta - **2 000 UI** : 0,3 ml de solution contient 16,6 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 6 667 UI d'epoetin beta - **3 000 UI** : 0,3 ml de solution contient 24,9 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 10 000 UI d'epoetin beta - **4 000 UI** : 0,3 ml de solution contient 33,2 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 13 333 UI d'epoetin beta - **5 000 UI** : 0,3 ml de solution contient 41,5 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'epoetin beta - **6 000 UI** : 0,3 ml de solution contient 49,8 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 20 000 UI d'epoetin beta - **10 000 UI** : 0,6 ml de solution contient 83 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'epoetin beta - **20 000 UI** : 0,6 ml de solution contient 166 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 33 333 UI d'epoetin beta - **30 000 UI** : 0,6 ml de solution contient 250 µg d'epoetin beta*. Un ml de solution injectable contient 50 000 UI d'epoetin beta. Aspect : solution incolore, transparente à légèrement opalescente. Excipients : L-phénylalanine (jusqu'à 0,3 mg/seringue) chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par seringue), urée, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-leucine, L-isoleucine, L-thréonine, L-acide glutamique, eau ppi. * Erythropoïétine humaine recombinante produite sur une lignée de cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinante.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.
- Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines (uniquement formes seringues pré-remplies).
- Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
- Augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thrombo-emboliques. Le traitement ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb : 10 à 13 g/dl soit 6,21 à 8,07 mmol/l et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : L'initiation du traitement par NeoRecormon relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

Multidose : le flacon peut être utilisé pour plusieurs patients. Pour éviter tout risque de contamination, il faut toujours suivre les techniques d'asepsie et utiliser des seringues et des aiguilles à usage unique. Veuillez vérifier qu'un seul flacon de NeoRecormon Multidose est utilisé à chaque fois (1 seul flacon reconstitué). Le produit reconstitué est incolore, la solution est transparente à légèrement opalescente. Pour les instructions sur la reconstitution du produit avant administration, cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Seringue préremplie : prête à l'emploi. Seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et pratiquement sans particule visible à l'œil nu peuvent être injectées. NeoRecormon en seringue préremplie est un produit stérile mais sans conservateur, raison pour laquelle on ne doit en aucun cas administrer plusieurs doses à l'aide d'une même seringue. Ce médicament est à usage unique.

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques. En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés *via* la fistule artério-veineuse en fin de dialyse. En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous. Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie. En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hémoglobine à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hémoglobine doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique. Le traitement par NeoRecormon est divisé en deux phases. Phase de correction : *administration sous-cutanée* : la posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 0,25 g/dl par semaine). La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes. *Administration intraveineuse* : la posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle. Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine. Phase d'entretien : Pour maintenir l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles d'une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien). Dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une

Mentions légales NeoRecormon

augmentation de la dose peut être nécessaire. Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NeoRecormon nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé. Le traitement par NeoRecormon est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire. Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée du traitement est de 24 semaines. **Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré** (uniquement seringues pré-remplies) : la solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Il est recommandé de commencer le traitement par NeoRecormon le plus tôt possible, de préférence avant le 3^{ème} jour de vie. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. Le traitement doit durer 6 semaines.

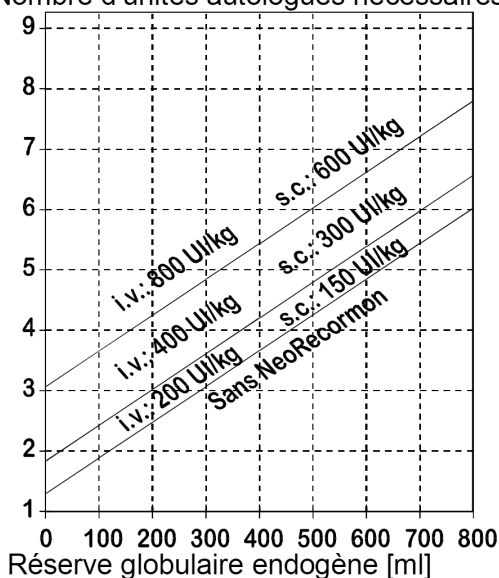
Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients

cancéreux : NeoRecormon doit être administrée par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine. La dose initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen). En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous. Si, après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose choisie doit être poursuivie. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), un doublement de la dose doit être considéré. Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie. La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine. Une fois que l'objectif thérapeutique a été atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau. Une adaptation posologique appropriée doit être envisagée. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par NeoRecormon doit être temporairement interrompu si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement doit être repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, après que le taux d'hémoglobine soit devenu inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50 %. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie. **Augmentation du volume des dons de sang autologue** : la solution (NeoRecormon seringue préremplie), ou la solution reconstituée (NeoRecormon multidose) est administrée soit par voie intraveineuse en 2 minutes environ soit par voie sous-cutanée. NeoRecormon est administré 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite ≥ 33 %), NeoRecormon est administré à la fin du don. Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 %. La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médico-chirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène :

- le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que de l'état général du malade. Cette quantité correspond à la quantité supposée être suffisante pour éviter les transfusions homologues. La quantité requise de sang autologue est exprimée en unités, une unité du normogramme correspond à 180 ml de globules rouges
- la capacité du malade à fournir des dons autologues dépend essentiellement du volume sanguin et de l'hématocrite initial. Ces deux paramètres déterminent la réserve globulaire endogène qui peut être calculée d'après la formule suivante : réserve globulaire endogène = volume sanguin (ml) x (hématocrite - 33) / 100 ; chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) x poids (kg) + 1 200 (ml) ; chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) x poids (kg) + 1 600 (ml) (poids corporel ≥ 45 kg). L'indication du traitement par NeoRecormon, et si celle-ci est posée, les doses unitaires doivent être déterminées en fonction de la quantité nécessaire de sang autologue et de la réserve globulaire endogène à l'aide des graphiques suivants :

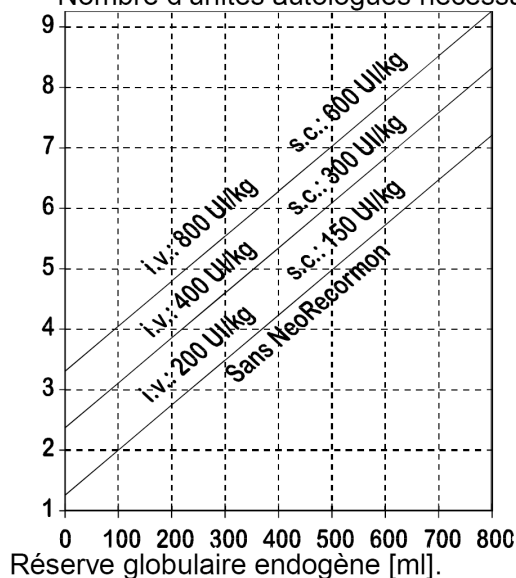
Femmes

Nombre d'unités autologues nécessaires :



Hommes

Nombre d'unités autologues nécessaires :



La dose unitaire ainsi déterminée doit être administrée 2 fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1 600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse, et 1 200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypertension artérielle mal contrôlée. Dans l'indication « augmentation du volume des dons de sang autologue » : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral le mois précédant le traitement, angor instable, patients à risque de thromboses veineuses profondes tels que ceux ayant des antécédents thrombo-emboliques. NeoRecormon multidose contient de l'alcool benzylique comme conservateur et par conséquent ne doit pas être administré aux nourrissons ou aux jeunes enfants jusqu'à l'âge de trois ans.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : NeoRecormon doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, d'épilepsie, de thrombocytose et d'insuffisance hépatique chronique. Il est impératif d'éliminer les carences en acide folique et en vitamine B12, car elles diminuent l'efficacité de NeoRecormon. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement, et une supplémentation martiale peut être nécessaire et menée en conformité avec les recommandations thérapeutiques. Une

Mentions légales NeoRecormon

surcharge aluminique sévère due au traitement de l'insuffisance rénale peut compromettre l'efficacité de NeoRecormon. L'administration de NeoRecormon chez des malades présentant une néphrosclérose et non encore dialysés doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée. Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant NeoRecormon. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par NeoRecormon ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables). Une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C. Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite, peuvent survenir. Ces augmentations de la pression artérielle peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Si elles ne l'étaient pas, l'arrêt temporaire du traitement par NeoRecormon serait recommandé. Une surveillance régulière de la tension est recommandée, particulièrement en début de traitement, en incluant les périodes entre les séances de dialyse. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie peuvent survenir et une prise en charge médicale intensive doit être immédiatement instituée. Il convient de repérer d'éventuels signes d'alerte telle qu'une céphalée brutale pseudo-migraineuse. Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, une augmentation modérée et dose-dépendante du nombre des plaquettes dans les limites de la normale peut être observée, surtout après l'administration intraveineuse de NeoRecormon. Ce phénomène régresse au cours du traitement. Il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire régulièrement au cours des 8 premières semaines de traitement.

Taux d'hémoglobine : Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique Posologie et mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves ou d'événements vasculaires cérébraux dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine. Chez les enfants prématurés, il peut y avoir une augmentation modérée des plaquettes, en particulier jusqu'au 12^{ème} -14^{ème} jour après la naissance, de ce fait, la numération plaquettaire doit être surveillée régulièrement. Effets sur la progression tumorale : les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de tumeurs. Lors de plusieurs études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer. Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation de NeoRecormon et autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) ont montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès liés à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients présentant un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- une augmentation du risque de décès lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients présentant une pathologie maligne active non traitée par chimiothérapie ou radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués dans cette population de patients. Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir Propriétés pharmacodynamiques). Une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la pression artérielle est donc recommandée, tout particulièrement en début de traitement chez les patients cancéreux. Le taux de plaquettes et le niveau d'hémoglobine doivent être également surveillés à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer. Chez les patients inclus dans un programme de transfusions autologues, il peut y avoir une augmentation du nombre de plaquettes, le plus souvent dans les limites de la normale. De ce fait, il est recommandé, chez ces patients, de contrôler la numération plaquettaire au moins une fois par semaine. Si l'augmentation des plaquettes est supérieure à $150 \times 10^9 /l$ ou si le nombre de plaquettes dépasse la normale supérieure, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu. Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, du fait de l'augmentation de l'hématocrite, une augmentation des doses d'héparine au cours de l'hémodialyse est souvent nécessaire lors du traitement par NeoRecormon. Une héparinisation insuffisante peut entraîner une coagulation dans le circuit. Une vérification précoce de la fistule et une prophylaxie des thromboses par l'administration d'acide acétylsalicylique par exemple, doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec risque de thrombose de la fistule artério-veineuse. Au cours du traitement par NeoRecormon, la kaliémie et la phosphatémie doivent être surveillées régulièrement. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par NeoRecormon, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique. Si NeoRecormon est administré dans le cadre d'un programme de transfusions autologues, il convient de respecter les recommandations officielles relatives aux dons de sang, et en particulier : dons réservés aux malades ayant un hématocrite $\geq 33\%$ (hémoglobine ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) ; les sujets de moins de 50 kg doivent faire l'objet d'une attention particulière ; le volume de chaque don ne doit pas excéder 12 % du volume sanguin estimé du malade. Le traitement par NeoRecormon doit être réservé aux malades pour lesquels il est particulièrement important d'éviter le recours aux transfusions homologues en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la transfusion homologue. Un usage détourné chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardio-vasculaire mettant en jeu le pronostic vital. Afin d'améliorer la traçabilité des ASEs, le nom de l'ASE prescrit doit être clairement inscrit dans le dossier du patient. NeoRecormon Multidose et NeoRecormon solution injectable en seringue préremplie contiennent respectivement jusqu'à 5,0 mg et 0,3 mg de phénylalanine/flacon ou seringue comme excipient. Par conséquent, il faut en tenir compte chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie. Ces médicaments contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ou seringue, c'est-à-dire qu'ils sont essentiellement « sans sodium ». Neorecormon Multidose solutions reconstituée contient de l'alcool benzylique qui peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Mentions légales NeoRecormon

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES

D'INTERACTIONS : A ce jour, les essais cliniques n'indiquent aucune interaction de NeoRecormon avec d'autres médicaments. Les études chez l'animal ont montré que l'epoetin beta ne potentialise pas la toxicité médullaire des médicaments cytostatiques comme l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide et le fluorouracile.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Pour l'epoetin beta il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf. Données de sécurité précliniques). L'epoetin beta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : NeoRecormon n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES : Les résultats d'études cliniques incluant 1 725 patients montrent qu'environ 8 % des patients traités par NeoRecormon sont susceptibles de présenter des effets indésirables.

Malades présentant une insuffisance rénale chronique accompagnée d'une anémie : L'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par NeoRecormon est une augmentation de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie tels que céphalées et états confusionnels, signes sensoriels et moteurs tels que des troubles de l'élocution ou de l'équilibre, voire convulsions peuvent également survenir, chez des malades habituellement normo- ou hypotendus (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Une thrombose de la fistule artério-veineuse peut survenir, en particulier chez les malades hypotendus ou dont la fistule présente des complications (sténose ou anévrisme), cf. Mises en garde et précautions d'emploi. Dans la majorité des cas, on observe une baisse de la ferritinémie de façon concomitante à l'élévation de l'hématocrite (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). De plus, une élévation transitoire de la kaliémie et de la phosphatémie a pu être observée dans des cas isolés (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés après un traitement par NeoRecormon. Si un cas d'érythroblastopénie est diagnostiqué, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Les incidences des effets indésirables survenus lors des essais cliniques et considérés comme reliés au traitement par NeoRecormon sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe Classe	Effet indésirable	Incidence
Affections vasculaires	Crise hypertensive	Peu fréquente (> 0,1 %, < 1 %)
	Hypertension artérielle	Fréquente (> 1 %, < 10 %)
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente (> 1 %, < 10 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombose de l'abord vasculaire	Rare (> 0,01 %, < 0,1 %)
	Thrombocytose	Très rare (< 0,01 %)

Patients atteints de cancer : Des céphalées et une hypertension artérielle liées au traitement par epoetin beta et pouvant être contrôlées par traitement médicamenteux sont fréquentes (> 1 %, < 10 %) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Chez certains

patients, une diminution des paramètres reflétant le statut martial est observée (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Dans les études cliniques, la fréquence d'accidents thromboemboliques était supérieure chez les patients atteints de cancer traités par NeoRecormon comparé au groupe non traité ou placebo. Chez les patients traités par NeoRecormon, cette incidence est de 7 % par rapport à 4 % dans le groupe contrôle ; ceci n'est accompagné d'aucune augmentation de la mortalité thromboembolique par rapport au groupe contrôle. Les incidences des effets indésirables survenus lors des essais cliniques et considérés comme reliés au traitement par NeoRecormon sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe Classe	Effet indésirable	Incidence
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquente (> 1 %, < 10 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Événement thromboembolique	Fréquente (> 1 %, < 10 %)
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente (> 1 %, < 10 %)

Malades inclus dans un programme de transfusions autologues : On a rapporté chez des patients inclus dans un programme de transfusions autologues une fréquence légèrement supérieure d'accidents thrombo-emboliques. Cependant, aucune relation avec le traitement par NeoRecormon n'a été établie. Au cours des essais cliniques contrôlés, la carence martiale temporaire était plus prononcée chez les patients traités par NeoRecormon que dans le groupe contrôle (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Les incidences des effets indésirables survenus lors des essais cliniques et considérés comme reliés au traitement par NeoRecormon sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe Classe	Effet indésirable	Incidence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente (> 1 %, < 10 %)

Prématurés : Une diminution de la ferritinémie est très fréquente (> 10 %) (voir Mises en garde et précautions d'emploi).

Toutes indications : De rares réactions cutanées ($\geq 1/10\,000$ à $\leq 1/1\,000$), liées au traitement par epoetin beta, comme éruption, prurit, urticaire ou réaction au point d'injection peuvent survenir. De très rares cas ($\leq 1/10\,000$) de réactions anaphylactoïdes liées au traitement par epoetin beta ont été rapportés. Cependant aucune augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité n'a été trouvée au cours des essais cliniques contrôlés. Dans de très rares cas ($\leq 1/10\,000$), des symptômes pseudo-grippaux liés au traitement par epoetin beta tels que fièvre, frissons, maux de tête, douleur dans les membres, malaise et/ou douleur osseuse ont été rapportés, en particulier en début de traitement. Ces réactions étaient légères à modérées et disparaissaient dans les quelques heures ou jours suivants. Les données d'un essai clinique conduit avec l'epoetin alfa et la darbepoetin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

SURDOSAGE : La marge thérapeutique de NeoRecormon est très large. Même à des taux sériques très élevés, il n'a pas été observé de manifestations en rapport avec un surdosage.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : classe pharmaco-thérapeutique : Anti-anémique. Code ATC : BO3XA. La composition en hydrates de carbone et en acides aminés de l'epoetin beta est identique à celle de l'érythropoïétine isolée à partir de l'urine des malades anémiques. L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation des globules rouges à partir de leurs précurseurs spécifiques. Elle agit comme un facteur

Mentions légales NeoRecormon

stimulant la mitose et comme une hormone de différenciation. L'efficacité biologique de l'époétin beta a été démontrée dans divers modèles animaux *in vivo* (rat normal et urémique, souris polycythémique, chien), après administration intraveineuse et sous-cutanée. Après administration d'époétin beta, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et des réticulocytes est observée ainsi qu'une augmentation du taux d'incorporation du ^{59}Fe . *In vitro*, une augmentation de l'incorporation de ^3H -thymidine dans la rate érythronucléée (culture de cellules spléniques de la souris) a été rapportée après incubation avec l'époétin beta. L'examen des cultures cellulaires de la moelle osseuse humaine a montré que l'époétin beta stimule particulièrement l'érythropoïèse sans effet sur la leucopoïèse. Des actions cytotoxiques de l'époétin beta sur la moelle osseuse ou les cellules de la peau humaine n'ont pas été détectées. Après l'administration d'une dose unique d'époétin beta, aucun effet sur le comportement ou l'activité locomotrice chez la souris ni sur les fonctions circulatoires ou respiratoires chez le chien n'a été observé. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus placebo* menée chez 4 038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir Mises en garde et précautions d'emploi). L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité de toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour une ischémie du myocarde 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18). L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2 833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées *versus placebo* et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées *versus placebo*, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle. Une méta-analyse incluant les données individuelles de l'ensemble des 12 études cliniques contrôlées conduites avec NeoRecormon chez des patients cancéreux anémiques ($n = 2\,301$), a montré un risque relatif estimé pour la survie globale de 1,13 en faveur du groupe contrôle (IC 95 %, 0,87 - 1,46). Chez les patients ayant une hémoglobine initiale ≤ 10 g/dl ($n = 899$), le risque relatif estimé pour la survie était de 0,98 (IC 95 %, 0,68 à 1,40). Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques était observée dans la population globale (RR 1,62, IC 95 % : 1,13 - 2,31). Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 % : 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine

(voir Mises en garde et précaution d'emploi). Dans de très rares cas, des anticorps anti-érythropoïétine neutralisants avec ou sans aplasie de la lignée rouge (PRCA) peuvent survenir au cours du traitement rHuEPO.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : Des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains et chez l'insuffisant rénal ont montré que la demi-vie de l'epoetin beta après administration intraveineuse est de 4 à 12 heures, et que le volume de distribution est égal à une à deux fois le volume plasmatique. Des résultats comparables ont été trouvés dans les études chez le rat normal ou urémique. Après administration sous-cutanée d'epoetin beta chez l'insuffisant rénal, l'absorption retardée aboutit à une concentration sérique en plateau, le pic étant observé en moyenne entre 12 et 28 heures. La demi-vie terminale est plus longue par voie sous-cutanée qu'après administration intraveineuse, avec une moyenne entre 13 et 28 heures. La biodisponibilité de l'epoetin beta par voie sous-cutanée se situe entre 23 et 42 % par rapport à l'administration intraveineuse.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Sur la base des études classiques de tolérance pharmacologiques, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction, les données non cliniques n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme. Une étude de carcinogénicité chez la souris traitée par érythropoïétine homologue n'a montré aucun signe de potentiel prolifératif ou carcinogène.

INCOMPATIBILITES : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (à l'exception de celui mentionné dans le paragraphe Précautions particulières d'élimination et manipulation : contenu de l'ampoule de solvant jointe pour NeoRecormon multidose).

CONSERVATION : NeoRecormon Multidose est stable pendant 3 ans. La stabilité physicochimique de la solution reconstituée dans ses conditions d'utilisation a été démontrée pour une durée d'un mois entre +2°C et +8°C. D'un point de vue microbiologique, une fois entamée, la solution reconstituée doit être conservée au maximum un mois entre +2°C et +8°C. L'usage de toutes autres conditions et durées de conservation reste sous la responsabilité de l'utilisateur. Pour la solution reconstituée, le temps passé hors du réfrigérateur doit être limité au temps nécessaire à la préparation des injections. NeoRecormon en seringue préremplie est stable pendant 2 ans. Toutes formes : A conserver au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. Conserver le flacon ou la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Pour l'usage ambulatoire, le patient peut garder le produit non reconstitué en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas +25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 5 jours pour NeoRecormon multidose, ou 3 jours pour NeoRecormon en seringue préremplie).

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION :

Multidose : NeoRecormon Multidose est disponible sous forme de lyophilisat pour solution pour injection en flacon. Cette poudre est dissoute avec le contenu de l'ampoule de solvant jointe en utilisant les dispositifs de reconstitution et d'injection en accord avec les instructions données ci-après. Seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et pratiquement sans particule visible à l'œil nu peuvent être injectées. Ne pas utiliser de matériel en verre pour l'injection. N'utiliser que du matériel en plastique. Ceci est une préparation multidose à partir de laquelle des doses unitaires peuvent être prélevées pendant une durée d'un mois après reconstitution. Afin d'éviter tout risque de contamination du contenu respecter toujours les conditions d'asepsie (c'est-à-dire utiliser des seringues et des aiguilles stériles à usage unique pour administrer chaque dose) et observer strictement les instructions concernant la manipulation indiquées ci-dessous. Avant de prélever une dose, désinfecter le bouchon en caoutchouc du dispositif de prélèvement avec de l'alcool afin de prévenir toute contamination du contenu due aux insertions répétées d'aiguille. Préparation de la solution NeoRecormon Multidose :

Mentions légales NeoRecormon

- 1) retirer le flacon de poudre de son emballage. Inscrire la date de reconstitution et la date d'expiration (date de reconstitution + 1 mois) sur l'étiquette.
- 2) Oter le capuchon plastique du flacon.
- 3) Désinfecter le bouchon en caoutchouc avec de l'alcool.
- 4) Retirer le dispositif de reconstitution et de prélèvement (permettant le passage d'air stérile) de son blister et ôter l'embout protecteur de la pointe.
- 5) Fixer le dispositif sur le flacon jusqu'à blocage du système.
- 6) Mettre l'aiguille verte sur la seringue contenue dans la boîte et ôter le fourreau de l'aiguille.
- 7) Tenir l'ampoule autocassable avec le point bleu dirigé vers le haut. Agiter ou frapper légèrement l'ampoule afin de faire passer le liquide situé dans la pointe vers le corps de l'ampoule. Saisir la pointe et casser. Récupérer tout le solvant avec la seringue. Désinfecter le bouchon en caoutchouc du dispositif avec de l'alcool.
- 8) Le piquer avec l'aiguille sur 1 cm de profondeur et injecter lentement le solvant dans le flacon. Retirer la seringue (et l'aiguille) du dispositif.
- 9) Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution du lyophilisat. Ne pas secouer. Vérifier que la solution est limpide, incolore, et exempte de particules. Mettre le capuchon de protection sur le dispositif comme indiqué sur la figure.
- 10) Avant et après reconstitution NeoRecormon Multidose doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

Préparation d'une injection :

- 1) avant chaque prélèvement désinfecter le bouchon en caoutchouc du dispositif avec de l'alcool.
- 2) Placer une aiguille 26G sur une seringue à usage unique adaptée (maximum 1 ml).
- 3) Retirer le fourreau de l'aiguille et insérer celle-ci dans le bouchon de caoutchouc du dispositif. Prélever la solution NeoRecormon dans la seringue, expulser l'air de la seringue dans le flacon et ajuster la quantité de solution NeoRecormon contenue dans la seringue à la dose prescrite. Retirer la seringue (et l'aiguille) du dispositif.
- 4) Remplacer l'aiguille par une nouvelle (la nouvelle aiguille doit avoir la taille de celles que vous utilisez normalement pour les injections).
- 5) Retirer le fourreau de l'aiguille et expulser avec précaution l'air de l'aiguille en tenant la seringue verticale et en poussant doucement le piston jusqu'à ce qu'une goutte de liquide perle au bout de l'aiguille. Pour l'injection sous-cutanée, nettoyer la peau au point d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Pincer la peau entre le pouce et l'index de façon à former un pli. Tenir la seringue près de l'aiguille et piquer l'aiguille dans la peau d'un coup sec. Injecter la solution NeoRecormon. Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection à l'aide d'une compresse stérile et sèche. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Solution injectable en seringue préremplie : veuillez vous laver les mains.

- 1) Sortir une seringue de l'étui et vérifier que la solution est limpide, sans coloration et pratiquement dépourvue de particules visibles. Retirer l'embout de la seringue.
- 2) Sortir une aiguille de l'étui, la fixer à la seringue et retirer la protection de l'aiguille.
- 3) Chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue à la verticale et en poussant doucement sur le piston. Continuer à pousser sur le piston jusqu'à obtenir dans la seringue la quantité de NeoRecormon à injecter.
- 4) Nettoyer la peau au point d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Tenir le corps de la seringue près de l'aiguille et piquer l'aiguille fermement dans la peau. Injecter NeoRecormon solution. Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile et sèche. Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée. Remboursé Sec. Soc. à 65 % selon la procédure des médicaments

d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :

Multidose 50 000 UI : 1 flacon de lyophilisat pour solution injectable (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc recouvert de téflon) et 1 ampoule de solvant de 5 ml - 10 ml (verre de type I), 1 dispositif de reconstitution et de prélèvement, 1 aiguille 21G½, 1 seringue à usage unique (polypropylène et polyéthylène) (respectivement 5 ml ou 10 ml) : *NeoRecormon 50 000 UI Multidose* EU/1/97/031/019, CIP 3400934984372, prix : 432,88 € -

Seringues préremplies :

0,3 ml de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) avec capuchon et extrémité du piston en caoutchouc recouvert de téflon et une aiguille de 27G½ (sauf NeoRecormon 500 UI en seringue préremplie : aiguilles 30 G½) : *NeoRecormon 500 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/026, CIP 3400934984723, prix : 27,97 € - *NeoRecormon 2 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/030, CIP 3400935002815, prix : 100,72 € - *NeoRecormon 3 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/032, CIP 3400935003065, prix : 148,93 € - *NeoRecormon 4 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/042, CIP 3400935310866, prix : 196,64 € - *NeoRecormon 5 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/034. CIP 3400935003294. Prix : 243,20 € - *NeoRecormon 6 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/044, CIP 3400935311009, prix : 289,76 €.

0,6 ml de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) avec capuchon et extrémité du piston en caoutchouc recouvert de téflon et une aiguille de 27G½ : *NeoRecormon 10 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/036. CIP 3400935003416, prix : 475,99 € - *NeoRecormon 20 000 UI* : boîte de 6 : EU/1/97/031/038, CIP 3400935003645, prix : 917,04 € - *NeoRecormon 30 000 UI* : boîte de 4 : EU/1/97/031/046, CIP 3400936346628, prix : 917,04 €.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Roche Registration Ltd – 6 Falcon Way – Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni.

Représentant local : ROCHE SAS – 30, cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt cedex Tél. : 01 47 61 40 00.

DATE D'APPROBATION/REVISION : janvier 2012. **V0113**

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 0147614000.

RoActemra[®] *(tocilizumab)*

- Polyarthrite rhumatoïde *Page 144*
- Arthrite juvénile idiopathique systémique *Page 145*
- Mentions légales RoActemra *Page 146*

RoActemra – Polyarthrite rhumatoïde

RoActemra – Polyarthrite rhumatoïde	
INDICATION (RCP 4.1)	RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. - AMM initiale le 16 janvier 2009
POSOLOGIE (RCP 4.2)	La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg.
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

Arthrite juvénile idiopathique systémique – RoActemra

RoActemra – Arthrite juvénile idiopathique systémique	
INDICATION (RCP 4.1)	RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX. - AMM le 01 août 2011
POSOLOGIE (RCP 4.2)	La posologie recommandée est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps. Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJs en cas d'anomalies des paramètres biologiques .
PTT Protocole thérapeutique temporaire (RBU)	Sans objet
SNA Situation non acceptable (RBU)	Sans objet

Mentions légales RoActemra

ROACTEMRA® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

COMPOSITION : Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de tocilizumab*. Chaque flacon contient 80 mg de tocilizumab* dans 4 ml (20 mg/ml). Chaque flacon contient 200 mg de tocilizumab* dans 10 ml (20 mg/ml). Chaque flacon contient 400 mg de tocilizumab* dans 20 ml (20 mg/ml).

* anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant.

Excipients : Saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables. Chaque flacon de 80 mg contient 0,10 mmol (2,21 mg) de sodium. Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium. Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium.

Aspect : Solution transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

- RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
- RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR ou de l'AJs. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Patients atteints de PR : Posologie : La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir Propriétés pharmacocinétiques). Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques (voir Propriétés Pharmacodynamiques). Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi) :

• Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les

	recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

• Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /l)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /l, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

• Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /µl)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µl, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

Populations spéciales :

Population pédiatrique : Patients atteints d'AJIs : La tolérance et l'efficacité de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible. La posologie recommandée est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps. Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, se reporter aux tableaux ci-dessous. En cas de nécessité, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou le traitement arrêté et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients.

Mentions légales RoActemra

• Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

• Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /l)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /l, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

• Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /µl)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µl, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

La réduction de la dose de tocilizumab en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIs. Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 6 semaines suivant l'instauration du

traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps.

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir Propriétés pharmacocinétiques). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique : RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée. **Méthode d'administration :** Après dilution, RoActemra doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de PR et d'AJIs.

Patients atteints de PR et patients atteints d'AJIs ≥ 30 kg : RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 ml à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Pour plus d'informations sur la dilution, voir Précautions particulières d'élimination et manipulation. **Patients atteints d'AJIs < 30 kg :** RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 50 ml à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Pour plus d'informations sur la dilution, voir Précautions particulières d'élimination et manipulation.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections sévères ou actives (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Infections : Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (voir Effets indésirables). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir Contre-indications). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir Effets Indésirables). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections. Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des traitements biologiques pour une PR modérée à sévère ou une AJIs, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs qui peuvent être moins capables de communiquer leurs symptômes) et les parents/tuteurs des enfants atteints d'AJIs, qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose : Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez les patients atteints de PR et d'AJIs avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra.

Réactivation virale : Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec tocilizumab, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Mentions légales RoActemra

Complications de diverticulite : Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment avec RoActemra chez les patients atteints de PR (voir Effets Indésirables). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexplicable du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec une perfusion de RoActemra (voir Effets Indésirables). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors des perfusions précédentes, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Un traitement approprié doit pouvoir être mis en œuvre immédiatement, en cas de survenue d'une réaction anaphylactique au cours du traitement par RoActemra. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît, la perfusion de RoActemra doit être interrompue immédiatement et le traitement par RoActemra arrêté définitivement.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique : Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir Posologie et mode d'administration et Effets Indésirables).

Augmentation des transaminases hépatiques : Au cours des études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra, sans atteintes hépatiques (voir Effets Indésirables). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times \text{LSN}$. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$, le traitement n'est pas recommandé. Chez les patients atteints de PR, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, voir Posologie et mode d'administration. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times \text{LSN}$, confirmées par des dosages répétés, le traitement par RoActemra doit être interrompu. Chez les patients atteints d'AJIs, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées lors de la deuxième perfusion, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques, voir Posologie et mode d'administration.

Anomalies hématologiques : Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (voir Effets Indésirables). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF. L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/\text{l}$. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes ($< 100\,000/\mu\text{l}$). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles $< 500 \times 10^6/\text{l}$ ou un nombre de plaquettes $< 50\,000/\mu\text{l}$. Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec RoActemra. Chez les patients atteints de PR, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8

semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir Posologie et mode d'administration. Chez les patients atteints d'AJs, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés lors de la deuxième perfusion, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques, voir Posologie et mode d'administration.

Paramètres lipidiques : Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab (voir Effets Indésirables). Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité, et les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par hypolipémiant. Chez les patients atteints d'AJs et de PR, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

Affections neurologiques : Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu.

Affections malignes : Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

Vaccinations : Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJs, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire : Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardio-vasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Association avec les anti-TNF : Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR ou d'AJs. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

Sodium : Ce médicament contient 1,17 mmol (ou 26,55 mg) de sodium par dose maximale de 1 200 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Les doses inférieures à 1025 mg de ce médicament contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'elles sont essentiellement « sans sodium ».

Patients atteints d'AJs : Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital qui peut se développer chez les patients atteints d'AJs. Dans les essais cliniques, le tocilizumab n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES

D'INTERACTION : L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de tocilizumab en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX. L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab. L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme tocilizumab. Des études *in vitro* menées sur des cultures

Mentions légales RoActemra

d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes. Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains. Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt. RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement : On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES

MACHINES : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des sensations vertigineuses ayant été fréquemment rapportées, les patients présentant de telles sensations doivent être avertis de ne pas conduire ni d'utiliser de machines tant que ces sensations n'ont pas disparu.

EFFETS INDESIRABLES :

Patients atteints de PR : la tolérance du tocilizumab a été analysée au cours de 4 études contrôlées versus placebo (études II, III, IV et V), d'une étude contrôlée versus MTX (étude I) et de leur phase d'extension (voir Propriétés pharmacodynamiques). La phase contrôlée en double-aveugle a duré 6 mois dans quatre études (études I, III, IV, V) et jusqu'à 2 ans dans une étude (étude II). Au cours des études contrôlées en double-aveugle, 774 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1 870 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD, et 288 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie. La population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de tocilizumab aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1222 pendant 3 ans. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT. Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1 par système organe classe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$,

< 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Résumé des effets indésirables survenus chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX ou un autre DMARD pendant la phase contrôlée en double-aveugle :

Système organe classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses	
Investigations		Augmentation des transaminases hépatiques, prise de poids, augmentation de la bilirubine totale*	
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité	
Affections oculaires		Conjonctivite	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux, dyspnée	
Troubles rénaux			Néphrolithiase
Troubles endocriniens			Hypothyroïdisme

*Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).

Infections : Au cours des six mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global

Mentions légales RoActemra

avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années. Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 événement pour 100 patients-années dans le groupe MTX. Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatales, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioidomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Pneumopathie interstitielle : Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

Perforation gastrointestinale : Pendant les six mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforations gastrointestinales a été de 0,26 événements pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastrointestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous tocilizumab ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement. Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 6 patients sur 3 778, soit 0,2 %) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 13 patients sur 3 778 (soit 0,3 %) traités par tocilizumab au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Immunogénicité : La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à six mois. Quarante-six patients (1,6 %) ont développé des anticorps anti-tocilizumab, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1 %) ont développé des anticorps neutralisants.

Anomalies hématologiques : Neutrophiles : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1\,000 \times 10^6/l$ a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles $< 1\,000 \times 10^6/l$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^6/l$ ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab

8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie. Il n'est pas clairement établi que les infections soient reliées à la neutropénie. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées. **Plaquettes** : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000 / μ l a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées. De très rares cas de pancytopenie ont été observés depuis la commercialisation.

Augmentation des transaminases hépatiques : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times$ LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD. L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT $> 5 \times$ LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Ces augmentations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2% de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à $2 \times$ LSN et 0,4 % des patients une augmentation $> 2 \times$ LSN. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques : Au cours de la phase contrôlée de six mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24% des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/l, et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/l. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées.

Affections malignes : Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

Patients atteints d'AJs : la tolérance du tocilizumab dans l'AJs a été étudiée chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle de 12 semaines, 75 patients ont reçu un traitement par tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg en fonction du poids). Les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert en cours, après ces 12 semaines ou lors de la mise sous tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie. En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir Effets indésirables.

Infections : Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux global d'infections a été de 344,7 pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 287,0 pour 100 patients-années dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension en ouvert en cours (partie II), le taux global d'infections est resté similaire, à 306,6 pour 100 patients-années. Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux d'infections graves a été de 11,5 pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab. À un an, pendant la phase d'extension en ouvert en cours, le taux global d'infections graves est resté stable à 11,3 pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées ont été similaires à celles observées chez les patients atteints de PR, auxquelles s'ajoutent la varicelle et l'otite moyenne.

Réactions liées à la perfusion : Les réactions liées à la perfusion sont définies comme l'ensemble des événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, 4 % des patients du groupe tocilizumab ont présenté des événements au cours de la perfusion. Un événement (œdème de Quincke) a été considéré comme grave et engageant le pronostic vital, et le patient a arrêté le traitement à l'étude. Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, 16 % des patients du groupe tocilizumab et 5,4 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement dans les 24 heures suivant la perfusion. Dans le groupe tocilizumab, les événements observés ont été notamment les suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées. L'un de ces événements, l'urticaire, a été considéré comme grave. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées au tocilizumab et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 1 patient sur 112 (< 1 %) traités par tocilizumab pendant la phase contrôlée et la phase d'extension en ouvert de l'essai clinique.

Immunogénicité : La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez l'ensemble des 112 patients à l'inclusion. Deux patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab positifs, dont l'un a présenté une réaction d'hypersensibilité ayant entraîné sa sortie de l'étude. L'incidence de formation d'anticorps anti-tocilizumab pourrait être sous-estimée, en raison de l'interférence du tocilizumab avec le dosage des anticorps et de la concentration plus élevée de médicament observée chez l'enfant par rapport à l'adulte.

Neutrophiles : La surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\,000 \times 10^6/l$ chez 7 % des patients du groupe tocilizumab et aucune diminution dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension en ouvert en cours, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\,000 \times 10^6/l$ a été observée chez 15 % des patients du groupe tocilizumab. Aucune relation n'a été établie entre la diminution des neutrophiles en dessous de $1\,000 \times 10^6/l$ et la survenue d'infections graves.

Plaquettes : La surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines a montré une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $100\,000/\mu l$ chez 3 % des patients du groupe placebo et 1 % du groupe tocilizumab. Pendant la phase d'extension en ouvert en cours, une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $100\,000/\mu l$ a été mise en évidence chez 3 % des patients du groupe tocilizumab, sans événements hémorragiques associés.

Augmentation des transaminases hépatiques : Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 5 % et 3 % des patients du groupe tocilizumab, aucune dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension en ouvert en cours, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 12 % et 4 % des patients du groupe tocilizumab.

Immunoglobulines G : Les taux d'IgG diminuent au cours du traitement. Une diminution jusqu'à la limite inférieure de la normale a été observée chez 15 patients à un moment donné de l'étude.

Paramètres lipidiques : Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, des élévations du cholestérol total $> 1,5 \times$ LSN à $2 \times$ LSN sont survenues chez 1,5 % des patients du groupe tocilizumab et aucune dans le groupe placebo. Des élévations du LDL-cholestérol $> 1,5 \times$ LSN à $2 \times$ LSN sont survenues chez 1,9 % des patients du groupe tocilizumab, aucune dans le groupe placebo. Pendant la phase

d'extension en ouvert en cours, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires aux données de la phase contrôlée de 12 semaines.

SURDOSAGE : Les données disponibles sont limitées sur le surdosage par RoActemra. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg. Aucune réaction indésirable n'a été observée. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07.

Mécanisme d'action : Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Patients atteints de PR : Au cours des études cliniques sur tocilizumab, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hépcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par tocilizumab, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^{ème} semaine et maintenue tout au long du traitement. Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 3 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir Effets indésirables). **Efficacité clinique :** L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24. L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de

Mentions légales RoActemra

20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines). L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52 et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86% d'entre eux ont reçu en ouvert 8mg/kg de tocilizumab au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles. L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). L'étude IV a évalué 1 220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD. L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

Réponse clinique : Dans toutes les études, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 2). Dans l'étude I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif. L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert en cours I-V. Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études. Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS 28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre - 3,1 et - 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre - 1,3 et -2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12%). Dans l'étude II, 65% des patients ont atteint une rémission DAS 28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48% à 52 semaines et 33% à 24 semaines. Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 2. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo / MTX / DMARD (% de patients) :

	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
Sem aine	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Méthotrexate

PBO - Placebo

DMARD - traitement de fond

* - $p < 0,05$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

** - $p < 0,01$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

Réponse clinique majeure : Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique : Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 3). Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2^{ème} année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp-Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX ($p < 0,0001$) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Mentions légales RoActemra

Tableau 3. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II :

	PBO+ MTX (+TCZ à partir de la semaine 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Score total de Sharp modifié par Genant	1,13	0,29 *
Score d'érosion	0,71	0,17 *
Score de pincement articulaire	0,42	0,12 **

PBO - Placebo

MTX - Méthotrexate

TCZ - Tocilizumab

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Après 1 an de traitement avec tocilizumab + MTX, 85% des patients (n=348) n'ont présenté aucune progression des dommages structuraux articulaires, définie par une modification du score total de Sharp de zéro ou moins, contre 67 % chez les patients sous placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Ces résultats restent similaires après 2 ans de traitement (83% ; n=353). Quatre-vingt treize pour cent des patients (93% ; n=271) n'ont présenté aucune progression entre les semaines 52 et 104.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie : Les patients traités par tocilizumab ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Concentration en hémoglobine : Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec tocilizumab par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2^{ème} semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^{ème} semaine.

Patients atteints d'AJIs : Efficacité clinique : L'efficacité du tocilizumab pour le traitement de l'AJIs active a été évaluée au cours d'une étude de 12 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles comportant deux bras de traitement. Les patients inclus dans l'essai présentaient une maladie d'au moins 6 mois d'ancienneté et active, mais sans avoir fait de poussée aiguë nécessitant des doses de corticoïdes supérieures à 0,5 mg/kg d'équivalent prednisone. L'efficacité du tocilizumab dans le traitement du syndrome d'activation macrophagique n'a pas été étudiée. Les patients (traités ou non par MTX) ont été randomisés (tocilizumab:placebo = 2:1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants : 75 patients ont reçu des perfusions de tocilizumab toutes les deux semaines, soit de 8 mg/kg pour les patients ≥ 30 kg soit de 12 mg/kg pour les patients < 30 kg et 37 patients ont reçu des perfusions de placebo toutes les deux semaines. Une réduction de la dose de corticoïdes a été autorisée à partir de la sixième semaine pour les patients ayant atteint une réponse ACR70 pédiatrique. Les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert à une posologie adaptée à leur poids, après 12 semaines ou lors de la mise sous tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie.

Réponse clinique : Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse ACR pour l'AJI (réponse ACR30 pédiatrique) à la semaine 12 avec une absence de fièvre (pas de température $\geq 37,5$ °C au cours des 7 jours précédents). Quatre-vingt-cinq pour cent (64/75) des patients traités par tocilizumab et 24,3 % (9/37) des patients sous placebo ont atteint ce critère de jugement principal, cette différence est très importante et statistiquement significative ($p < 0,0001$). Les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Taux de réponse ACR pédiatrique à la semaine 12 (% patients)

Taux de réponse	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR 30 pédiatrique	90,7 % ¹	24,3 %
ACR 50 pédiatrique	85,3 % ¹	10,8 %
ACR 70 pédiatrique	70,7 % ¹	8,1 %
ACR 90 pédiatrique	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab par rapport au placebo

Effets systémiques : Chez les patients traités par tocilizumab, 85 % ayant présenté de la fièvre due à l'AJI à l'inclusion n'en avaient plus (pas de température $\geq 37,5$ °C au cours des 14 jours précédents) à la semaine 12 versus 21 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$). La diminution de la douleur a été évaluée selon la modification de la moyenne ajustée de l'EVA douleur à 12 semaines de traitement. Une réduction de 41 points sur une échelle de 0 - 100 a été observée dans le groupe tocilizumab versus une réduction de 1 point pour les patients sous placebo ($p < 0,0001$).

Réduction de la dose de corticoïdes : Une réduction de la dose des corticoïdes était autorisée chez les patients atteignant une réponse ACR70 pédiatrique. Dix-sept (24 %) des patients traités par tocilizumab versus 1 (3 %) patient sous placebo ont pu réduire leur dose de corticoïdes d'au moins 20 % sans présenter par la suite de rechute (ACR30 pédiatrique) ou la survenue de symptômes systémiques à la semaine 12 ($p = 0,028$). Cette épargne de corticoïdes s'est poursuivie au cours de la phase d'extension et 44 patients ont arrêté les corticoïdes oraux à la semaine 44, tout en maintenant des réponses ACR pédiatrique.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie : À la semaine 12, le pourcentage de patients traités par tocilizumab présentant une amélioration minimale cliniquement pertinente du score CHAQ-DI (questionnaire d'évaluation de l'état de santé chez l'enfant) (définie par une diminution du score total individuel $\geq 0,13$) était significativement plus élevé que chez les patients sous placebo, 77 % versus 19 % ($p < 0,0001$).

Paramètres biologiques : Cinquante patients sur soixante-quinze (67 %) traités par tocilizumab avaient un taux d'hémoglobine $< \text{LIN}$ à l'inclusion. Quarante (80 %) de ces patients ont présenté une correction de leur anémie (normalisation de l'hémoglobine) à la semaine 12, contre 2 patients sur 29 (7 %) sous placebo ayant présenté un taux d'hémoglobine $< \text{LIN}$ à l'inclusion ($p < 0,0001$). L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RoActemra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde et a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de l'arthrite juvénile idiopathique (voir Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

Patients atteints de PR : Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 1 793 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de tocilizumab aux posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4

Mentions légales RoActemra

semaines pendant 24 semaines. Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues $\pm$ SD) sont valables pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = $35\,000 \pm 15\,500$ h μ g/ml, la $C_{\min}$ = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml et la $C_{\max}$ = $183 \pm 85,6$ μ g/ml. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la $C_{\max}$ ont été faibles, respectivement de 1,22 et 1,06. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la $C_{\min}$ (2,35), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la $C_{\max}$, et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la $C_{\min}$. L'AUC, la $C_{\min}$ et la $C_{\max}$ du tocilizumab ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue ($\pm$ SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la $C_{\min}$ et la $C_{\max}$ du tocilizumab étaient respectivement de 55500 ± 14100 μ g.h/ml, $19,0 \pm 12,0$ μ g/ml et 269 ± 57 μ g/ml ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (AUC = $35\,000 \pm 15\,500$ μ g.h/ml, $C_{\min}$ = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml et $C_{\max}$ = $183 \pm 85,6$ μ g/ml). La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration du tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir Posologie et mode d'administration). **Distribution** : Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,5 l, le volume périphérique de distribution a été de 2,9 l, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 6,4 l. **Élimination** : Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale du tocilizumab a été dépendante de la concentration, et égale à la somme des clairances linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 12,5 ml/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire. La demi-vie ($t_{1/2}$) de tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions. **Linéarité** : Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la $C_{\min}$ a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La $C_{\max}$ a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'AUC et la $C_{\min}$ attendues ont été respectivement 2,7 fois et 6,5 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg. **Populations spéciales** : *Insuffisance rénale* : Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft-Gault < 80 ml/mn et ≥ 50 ml/min) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab. *Insuffisance hépatique* : Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée. *Age, sexe et ethnicité* : Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients adultes atteints de PR ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab. **Patients atteints d'AJIs** : Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données de 75 patients atteints d'AJIs traités par 8 mg/kg (patients ≥ 30 kg) ou 12 mg/kg (patients < 30 kg), toutes les 2 semaines. Les valeurs moyennes attendues ($\pm$ SD) de l'AUC_{2semaines}, de la $C_{\max}$ et de la $C_{\min}$ du tocilizumab étaient respectivement de $32\,200 \pm 9\,960$ μ g.h/ml, $245 \pm 57,2$ μ g/ml et $57,5 \pm 23,3$ μ g/ml. Le ratio d'accumulation pour la $C_{\min}$

(semaine 12 / semaine 2) était de $3,2 \pm 1,3$. La C_{min} du tocilizumab s'est stabilisée après la semaine 12. Les valeurs moyennes attendues des paramètres d'exposition au tocilizumab étaient similaires dans les deux groupes de poids corporel. Chez les patients atteints d'AJIs, le volume central de distribution a été de 35 ml/kg et le volume périphérique de distribution a été de 60 ml/kg, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 95 ml/kg. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 0,142 ml/h/kg dans l'analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIs atteint 23 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids $\geq$ 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids $<$ 30 kg) à la semaine 12.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel carcinogène intrinsèque. Les données non-cliniques disponibles ont montré l'effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6. Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique sur le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. Tocilizumab administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée à la suite d'une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes placebo ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère / fœtus, une relation entre cette observation et le tocilizumab ne peut pas être exclue. Le traitement par un analogue murin n'a pas exercé de toxicité chez la souris jeune. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

INCOMPATIBILITES : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

CONSERVATION :

Flacon avant ouverture : 30 mois

Produit dilué : Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à 30 °C pendant 24 heures. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées. RoActemra se présente sous la forme d'une solution à diluer stérile qui ne comporte pas de conservateur. Conserver le(s) flacon(s) au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mentions légales RoActemra

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION :

Instructions pour la dilution avant l'administration : Les médicaments en administration parentérale doivent être inspectés visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Seules les solutions qui sont transparentes à opalescentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles doivent être diluées.

Patients atteints de PR et patients atteints d'AJs ≥ 30 kg : Retirer de la poche de perfusion de 100 ml, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (0,4 ml/kg) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 ml. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients atteints d'AJs < 30 kg : Retirer de la poche de perfusion de 50 ml, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (0,6 ml/kg) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 ml. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse. RoActemra est seulement à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :

Solution à diluer pour perfusion 20 mg/ml. Flacon (en verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butyle) contenant 4 ml, 10 ml ou 20 ml de solution à diluer.

RoActemra 80 mg/4ml : EU/1/08/492/001 – 1 flacon de 4 ml – CIP 13 : 34009 574 643 1 8 – Tarif de responsabilité : 144,800 €.

RoActemra 200 mg/10ml : EU/1/08/492/003 – 1 flacon de 10 ml – CIP 13 : 34009 574 644 8 6 – Tarif de responsabilité : 362,000 €.

RoActemra 400 mg/20ml : EU/1/08/492/005 – 1 flacon de 20 ml – CIP 13 : 34009 574 645 4 7 – Tarif de responsabilité : 724,000 €.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Roche Registration Ltd – 6 Falcon Way – Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni.

Représentant local : Roche - 30 cours de l'Île Seguin - 92650 Boulogne-Billancourt cedex - Tél. 01 47 61 40 00. Chugai Pharma France - Tour Franklin, La Défense 8 - 100-101 quartier Boieldieu - 92042 Paris-La Défense cedex - Tél. : 01 56 37 05 20.

DATE D'APPROBATION/REVISION : Mai 2012.V05/12.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

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 47 61 40 00, ou auprès du Pharmacien Responsable de Chugai Pharma France, tél du standard 01 56 37 05 20.