

AVIS DE LA COMMISSION

4 novembre 1998

MABTHERA 100 mg. solution à diluer pour perfusion

Boîte de 2 flacons

MABTHERA 500 mg. solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon

Lab. PRODUITS ROCHE

rituximab

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne centralisée : 2 juin 1998

Caractéristiques de la demande : inscription "Collectivités"

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Rituximab

Originalité

Le rituximab, anticorps monoclonal, est un principe actif original.

Propriétés pharmacodynamiques

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 (LNH). 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.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et génère des fonctions d'effecteur immunitaire qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par l'intermédiaire du fragment Fc.

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques sont inversement proportionnelles à la masse tumorale. En général, le rituximab reste décelable pendant 3 à 6 mois.

Indications thérapeutiques

MABTHERA est indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

Posologie

En monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée de MABTHERA est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. L'administration de MABTHERA est appropriée pour un traitement ambulatoire.

Une prémédication associant un antalgique à un antihistaminique (par exemple paracétamol et diphenhydramine) pourra être administrée avant chaque perfusion de MABTHERA.

Première perfusion : La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse, en utilisant une tubulure réservée à ce produit. 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. En cas d'hypersensibilité ou d'événement lié à la perfusion, celle-ci sera ralentie ou interrompue. Après amélioration des symptômes, la perfusion pourra être poursuivie à une vitesse réduite de moitié par rapport à la vitesse antérieure.

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.

Reprise du traitement après rechute : Des patients qui avaient répondu à un premier traitement par MABTHERA ont été traités à nouveau par MABTHERA. Chez ces patients, le taux de réponse du second traitement paraît comparable à celui du premier traitement.

Durée du traitement

4 semaines

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L 01 XX 20

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	:	Antinéoplasiques
X	:	Autres antinéoplasiques
X	:	Autres antinéoplasiques
20	:	rituximab

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P7	:	Divers
P7-5	:	Anticorps monoclonaux

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les médicaments à même visée thérapeutique sont tous les anticancéreux indiqués dans les lymphomes non hodgkiniens : agents alkylants, agents intercalants, les analogues de l'acide folique, les analogues des pyrimidines, les inhibiteurs de la synthèse des protéines, les agents agissant sur le fuseau mitotique, les produits hormonaux, les interférons alfa.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Il n'existe pas de médicament directement comparable. Les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques représentent une alternative thérapeutique.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Un essai, de phase II, a inclu 166 patients atteints d'un lymphome folliculaire, dont 78 % étaient de stade III et IV, qui étaient soit en rechute soit devenus chimiorésistants et qui recevaient du MABTHERA à la posologie de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective pour une durée médiane d'observation de 9 mois (le nombre de réponse objective étant la somme des réponses complètes et des réponses partielles) :

- Taux de réponse objective : environ 48 %.
- Taux de réponse complète : environ 6 %.

La durée médiane de réponse était d'environ 6,5 mois.

MABTHERA est globalement bien toléré.

La plupart des patients peuvent présenter des symptômes liés à la perfusion, dont les principaux sont une fièvre et des frissons et/ou tremblements, survenant essentiellement lors de la première perfusion de MABTHERA, habituellement au cours des deux premières heures. Les autres manifestations fréquentes liées à la perfusion sont : nausées, rash/urticaire, fatigue, céphalée, prurit, bronchospasme/dyspnée (2 % des patients ont dû recevoir des bronchodilatateurs), sensation de gonflement de la langue ou de la gorge (oedème de Quincke), irritation de la gorge, rhinite, vomissements, hypotension transitoire, flush et douleurs au niveau de la tumeur.

Bien que MABTHERA entraîne une déplétion en lymphocytes B et puisse être accompagné d'une baisse des immunoglobulines sériques, L'incidence des infections ne semble pas être plus importante que celle attendue dans cette population, et les infections graves ou opportunistes ont été beaucoup moins nombreuses qu'avec une chimiothérapie classique.

MABTHERA, en monothérapie, n'a pas entraîné de toxicité hépatique, ni de toxicité rénale cliniquement significative .

Service médical rendu

Les lymphomes, folliculaire sont des pathologies graves, entraînant le décès dans environ 80 % des cas.

L'efficacité de MABTHERA en deuxième intention a été démontrée dans les lymphomes folliculaires avec une tolérance relativement bonne.

- Il n'y a pas d'alternative thérapeutique ayant l'indication "traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie".

La place de MABTHERA dans la stratégie thérapeutique du traitement des lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie est importante.

Amélioration du service médical rendu

MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu notable dans les traitements des lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

Stratégie thérapeutique recommandée

MABTHERA est réservé à la deuxième intention du traitement des lymphomes folliculaires de stade III-IV.

En France, environ 10 000 personnes sont traitées pour un lymphome non hodgkinien.

Les lymphomes folliculaires représentent 20 à 30 % des lymphomes non hodgkiniens et 85 % à 90 % de ces lymphomes sont de stade III ou IV.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM