

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

traités par

RITUXIMAB

dans le

**TRAITEMENT DU PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE (PTI) SEVERE
REFRACTAIRE AUX AUTRES TRAITEMENTS (PAR EXEMPLE CORTICOIDES,
IMMUNOGLOBULINES IV)**

MARS 2019 – VERSION 1

Sont concernées par cette RTU les spécialités suivantes :

**MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion
MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion**

**TRUXIMA 100 mg, solution à diluer pour perfusion
TRUXIMA 500 mg, solution à diluer pour perfusion**

**RIXATHON 100 mg, solution à diluer pour perfusion
RIXATHON 500 mg, solution à diluer pour perfusion**

**Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé (ANSM)**

**143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex**

Tél : 33 (0)1 55 87 36 17

E-mail : rtu@ansm.sante.fr

ROCHE – BOULOGNE BILLANCOURT
30 COURS DE L'ILE SEGUIN
92650 BOULOGNE BILLANCOURT

BIOGARAN COLOMBES
15 boulevard Charles de Gaulle
92700 COLOMBES

SANDOZ S.A.S
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

Cellule RTU Rituximab (ICTA PM)
11, RUE DU BOCAGE
21121 FONTAINE LES DIJON

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament concerné est présumé favorable par l'ANSM (cf. Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU).

1. RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique.

Différentes spécialités contenant du rituximab coexistent dans les mêmes indications et sont autorisées dans le cadre de leurs AMM en hématologie (lymphome non-hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique) et pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du rituximab dans le cadre de la RTU prenne connaissance au préalable :

- du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concerné annexé à l'AMM (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr/index.php>)
- du plan de gestion de risque européen qui prévoit dans les indications hors oncologie, des outils de réduction du risque :
 - une brochure d'information aux professionnels de santé concernés axée principalement sur le risque infectieux et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), et relative à la surveillance des patients et à leur prise en charge lors de l'apparition de signes et symptômes associés
 - une brochure d'information destinée aux patients et une carte de surveillance, qui informent du risque infectieux et de LEMP et de la conduite à tenir.

Ces documents de réduction du risque peuvent être commandés auprès du service d'information médicale des laboratoires concernés. Ils sont également accessibles et téléchargeables sur le site des laboratoires concernés.

2. INDICATION ET CONDITIONS D'UTILISATION DU RITUXIMAB dans le cadre de la RTU

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion
MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion

et les spécialités identifiées comme biologiques similaires et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-10-2 du code de la santé publique

L'ANSM a élaboré, en concertation avec les laboratoires exploitant les médicaments à base de rituximab, une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation du rituximab dans le **traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)**.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité du rituximab (cf. argumentaire, Annexe III).

Indication de la RTU :

Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)

Posologie :

Les perfusions intraveineuses de rituximab doivent être administrées sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Chez l'adulte, deux schémas posologiques sont préconisés : 1g administré à J1 et J15 ou 375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15 et J22.

Chez l'enfant : 375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15 et J22.

Une seule cure est généralement suffisante pour observer une réponse (cf. argumentaire en Annexe III). Le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée.

Une prémédication par un antipyrétique (par exemple paracétamol) et un antihistaminique, doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de rituximab.

La prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion. Cette prémédication (méthylprednisolone 100mg IV) doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab.

Pour les modalités de perfusion (e.g. débit de perfusion), se référer aux RCP concernés.

Mises en garde et précautions d'emploi :

Se référer aux RCP concernés.

Suite aux cas d'hypogammaglobulinémie profonde décrits dans la littérature (cf. argumentaire en Annexe III), un dosage pondéral des Immunoglobulines doit être réalisé avant le début du traitement et à chaque visite de suivi (cf. Annexe II). En cas d'hypogammaglobulinémie profonde, l'administration substitutive d'immunoglobulines intraveineuses et une vigilance face aux infections sont requises.

Une interchangeabilité (fait de remplacer un médicament biologique par un autre similaire) peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- le patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
- il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de la RTU, le rituximab est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en médecine interne, hématologie et médecins compétents en maladie du sang et en pédiatrie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement et sa 1^{ère} administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU

ANNEXE II : Fiches de suivi

ANNEXE III : Argumentaire pour l'utilisation du Rituximab dans le purpura thrombopénique immunologique

ANNEXE IV : Note d'information destinée aux patients

ANNEXE V : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

ANNEXE I

MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur devra compléter les fiches de suivi (cf. Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances de ce traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par du rituximab pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Le médecin prescripteur devra prendre connaissance de la brochure d'information aux professionnels de santé concernés, pour les indications hors oncologie des spécialités à base de rituximab. Cette brochure est axée principalement sur le risque infectieux et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), et décrit la surveillance des patients et leur prise en charge lors de l'apparition de signes et symptômes associés (accessible et téléchargeable sur le site des laboratoires concernés)

J1 : Visite d'initiation

Si le patient répond aux critères de prescription du rituximab dans le cadre de la présente RTU lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer aux RCP concernés),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) :
 - la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IV) accompagnée de la carte de surveillance (accessible et téléchargeable sur le site des laboratoires concernés)
 - la brochure d'information à destination des patients sur la sécurité d'emploi du produit (accessible et téléchargeable sur le site des laboratoires concernés),
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe II),
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.
- **Avant instauration, il est rappelé de procéder aux examens suivants : NFS, sérologie VIH, VHB, VHC, bilan hépatique, créatininémie, dosage immunoglobulines.**

Visites de suivi

Les visites de suivi sont fonction de la posologie :

- Pour le schéma d'1g administré à J1 et J15, elles se feront à J1, J15, M1, M3, M6, M12, M18, M24, M36
- Pour le schéma de 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22, elles se feront à J1, J8, J15, J22, M1, M3, M6, M12, M18, M24, M36

Lors de la poursuite du traitement, le médecin prescripteur collige et transmet les données de suivi de son patient au laboratoire concerné (cf. Annexe II).

Par ailleurs, le médecin prescripteur fournit au patient la carte de surveillance à chaque perfusion.

En cas de survenue d'un effet indésirable, ou d'une grossesse, le professionnel de santé doit le signaler dès que possible soit via le site signalement-sante.gouv.fr soit à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur renseigne « la fiche d'arrêt de traitement ». Si cet arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit également faire une déclaration d'effet indésirable.

MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de la présente RTU sont saisies par le médecin prescripteur dans la base de données électronique dédiée, via le portail eCRF : www.rtu-rituximab-pti.com

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les données pourront être saisies sur un formulaire papier envoyé à la cellule RTU Rituximab (ICTA PM, société agissant pour le compte des laboratoires concernés) :

- par fax au 0 800 088 210 (numéro vert)
- ou par email à l'adresse suivante : rtu_rituximab_pti@icta.fr.

En cas de nécessité, le numéro de téléphone suivant est à votre disposition : 0 800 088 110 (numéro vert).

La saisie des données de la fiche d'initiation des patients par les professionnels de santé est fortement recommandée.

Les données sont analysées par les laboratoires concernés. Ces données feront l'objet de rapports périodiques annuels élaborés par les laboratoires et transmis à l'ANSM et au CRPV de Lyon en charge du suivi de la RTU. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son Internet : www.ansm.sante.fr.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) augmentées des obligations liées au Règlement Général sur la Protection des Données (dit RGPD) et à la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés » :

Les Laboratoires Roche, Biogaran et Sandoz sont responsables du traitement des données personnelles. Tout patient peut exercer ses droits d'accès et de rectification par l'intermédiaire de son médecin prescripteur auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Roche par voie électronique à l'adresse suivante : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com ou par courrier à l'adresse suivante : DPO, Roche, 30 Cours de l'île Seguin 92650 Boulogne.

Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II :

RTU Rituximab			
Purpura Thrombopénique Immunologique			
Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <i>Nom-prénom</i>	N° attribué automatiquement <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fiche d'initiation	
Date de la visite: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 20 <input type="text"/> <input type="text"/>			
RENSEIGNEMENTS PATIENT :			
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin	Date de naissance : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Poids : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg Taille : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	
HISTOIRE DE LA MALADIE			
Date de diagnostic du purpura thrombopénique Immunologique : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Nombre de lignes de traitement avant rituximab <input type="text"/>			
- traitement donné en 1 ^{ère} ligne <input type="text"/>			
- traitement donné en 2 ^{ème} ligne <input type="text"/>			
Avant l'initiation du rituximab dans le cadre de la RTU			
EXAMEN CLINIQUE			
<i>Merci d'indiquer si présence de signes hémorragiques ou d'infection</i>			
<input type="checkbox"/> Hémorragies cutanées			
<input type="checkbox"/> Hémorragies des muqueuses			
<input type="checkbox"/> Hémorragies viscérales			
<input type="checkbox"/> Infection			
EXAMEN BIOLOGIQUE			
<i>Merci d'indiquer le taux de plaquettes le plus bas dans les 2 mois précédents</i>			
Paramètre	Résultat	Unité	Date (JJ/MM/AAAA)
Plaquettes	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> G/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Dosage pondéral des Ig	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Taux de gammaglobulines	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Traitement par Rituximab :			
<input type="checkbox"/> Initié avant la RTU et actuellement en cours Date de la 1 ^{ère} administration par Rituximab : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Schéma posologique : <input type="checkbox"/> 1g à J1 et J15 <input type="checkbox"/> 375mg/m ² à J1, J8, J15 et J22			
<input type="checkbox"/> Initié dans le cadre de la RTU Schéma posologique : <input type="checkbox"/> 1g à J1 et J15 <input type="checkbox"/> 375mg/m ² à J1, J8, J15 et J22			
Citer la spécialité qui aura été délivrée : <input type="text"/>			
Nom et adresse du médecin prescripteur :			
Hôpital/Service			
Signature :			

En cas d'utilisation du formulaire papier : à transmettre à la Cellule RTU Rituximab (ICTA PM), par fax au 0 800 088 210 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : rtu_rituximab_pti@icta.fr.

RTU Rituximab
Purpura Thrombopénique Immunologique

Initiales patient : | -
Nom-prénom

N° attribué automatiquement

Fiche de suivi

Date de la visite: | | 20 M1 M3 M6 M12 M18 M24 M36

Citer la spécialité qui aura été délivrée : _____

Posologie :

- Schéma 1g à J1 et J15
 Schéma 375mg/m² à J1, J8, J15 et J22

EXAMEN CLINIQUE

Merci d'indiquer si présence de signes hémorragiques ou d'infection :

	Non Applicable	Rémission	Amélioration	Pas d'évolution	Aggravation	Nouvelle manifestation
Hémorragies Cutanées	<input type="checkbox"/>					
Hémorragies des Muqueuses	<input type="checkbox"/>					
Hémorragies Viscérales	<input type="checkbox"/>					
Infection	<input type="checkbox"/>					

EXAMEN BIOLOGIQUE

Paramètre	Résultat	Unité	Date (JJ/MM/AAAA)
Plaquettes	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> G/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Dosage pondéral des Ig	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Taux de gammaglobulines	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

EFFICACITE du traitement :

Evaluation de la réponse au traitement :

- Rémission complète
 Rémission partielle
 Echec au traitement

TOLERANCE du Rituximab

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable susceptible d'être lié au traitement ou une grossesse ?

- NON OUI, *déclarer l'effet indésirable (cf modalités en Annexe V)*

Si OUI, le traitement par rituximab a-t-il été arrêté? NON OUI

En cas d'arrêt définitif du traitement, merci de remplir la fiche « Arrêt définitif de traitement ».

Sinon, merci de compléter la visite suivante.

Nom et adresse du médecin prescripteur :

Hôpital/Service

Signature :

En cas d'utilisation du formulaire papier : à transmettre à la Cellule RTU Rituximab (ICTA PM), par fax au 0 800 088 210 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : rtu_rituximab_pti@icta.fr.

RTU Rituximab
Purpura Thrombopénique Immunologique

Initiales patient : |_|_| |_|_| - |_|_|
Nom-prénom

N° attribué automatiquement
|_|_|_|_|_|_|_|_|

Fiche d'arrêt de traitement

Date de la visite : |_|_|_|_|_|_| 20|_|_|_|

Arrêt du traitement :

Date de la dernière administration du rituximab : |_|_|_|_|_|_| 20|_|_|_|

Citer la spécialité qui aura été délivrée : _____

Motif de l'arrêt définitif de traitement

- Patient en rémission clinique
- Inefficacité du traitement
- Effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement (*procéder à la déclaration de l'effet indésirable (cf Annexe V du protocole)*)
- Grossesse (*procéder à la déclaration (cf Annexe V du protocole)*)
- Décès → Date : |_|_|_|_|_|_| 20|_|_|_|
 - Décès lié à un effet indésirable susceptible d'être dû au rituximab (*procéder à la déclaration d'effet indésirable (en Annexe V du protocole)*)
 - Autre raison
- Patient perdu de vue - Date du dernier contact : |_|_|_|_|_|_| 20|_|_|_|
- Décision du patient et/ou du représentant légal de ne plus être traité par rituximab
- Autre raison

Nom et adresse du médecin prescripteur :

Hôpital/Service

Signature :

En cas d'utilisation du formulaire papier : à transmettre à la Cellule RTU Rituximab (ICTA PM), par fax au 0 800 088 210 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : rtu_rituximab_pti@icta.fr.

Les laboratoires Roche, Biogaran et Sandoz ont la responsabilité du traitement automatisé des informations que vous avez renseigné ci-dessus en tant que médecin prescripteur dans le cadre d'une RTU, et ceci afin de répondre à vos obligations légales telles que décrites dans l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique.

L'ANSM sera destinataire de ces informations et assurera une surveillance nationale de l'utilisation du rituximab, avec l'aide des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Ces informations liées à la tolérance du médicament rituximab seront transférées hors de l'Union Européenne :

- en Suisse par Roche, pays pour lequel la Commission Européenne a rendu une décision d'adéquation, ce qui autorise le transfert de ces données,
- en Inde par Sandoz, ce transfert étant possible par la mise en place de règles internes d'entreprise ou «Binding Corporate Rules» ou «BCR» approuvées par la CNIL (voir à ce sujet : <https://www.sandoz.fr/politique-en-matiere-de-protection-des-donnees#regles>).

En application des dispositions du RGPD et de la Loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi «Informatique et Libertés» modifiée, le médecin informera son patient qu'il dispose d'un droit d'accès, de rectification, de suppression des données qui le concernent, ainsi qu'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits, le patient peut adresser une demande auprès du DPO de Roche par voie électronique à l'adresse suivante : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com, ou par courrier à l'adresse suivante : DPO, Roche, 30 Cours de l'île Seguin 92650 Boulogne.

Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement automatisé de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

Si vous n'étiez pas satisfait après avoir contacté le DPO, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL, en adressant un message électronique (<https://www.cnil.fr>) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

ANNEXE III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Rationnel

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune au cours de laquelle les autoanticorps se fixent sur les plaquettes qui sont alors prématurément détruites par le système réticulo-endothélial (macrophages) en particulier au niveau splénique. Ces auto-anticorps dirigés contre les antigènes de la membrane plaquettaire (glycoprotéine IIb/IIIa) semblent résulter d'un nombre de clones lymphocytaires B limité (Cines et al, NEJM, 2002; 28;346(13):995-1008).

L'antigène CD20 est une protéine transmembranaire présente à la surface des lymphocytes B normaux et malins. L'utilisation du rituximab (anticorps anti-CD20) permet de cibler ces lymphocytes B et de limiter la synthèse des autoanticorps à l'origine de la destruction plaquettaire (Cines et al, NEJM, 2002; 28;346(13):995-1008, Roberto Stasi et al. Blood. 2001; 98:952-957). Le rituximab est également capable de moduler l'action des lymphocytes T et de restaurer des lymphocytes T régulateurs ce qui pourrait rendre compte de son efficacité au cours du PTI (Stasi R, Blood. 2007 Oct 15;110(8):2924-30 ; Stasi R et al, Blood. 2008 Aug 15;112(4):1147-50).

Efficacité

Plusieurs études ont démontré une efficacité du rituximab dans le PTI chronique. Le schéma le plus utilisé consiste en l'administration de 4 injections de rituximab 375mg/m² iv hebdomadaire (S1-S4).

Stasi et al, ont rapporté un taux de réponse globale de 40% (5 réponses complètes/RC + 5 réponses partielles/RP) chez 25 patients atteints d'un PTI chronique résistant à 2-5 traitements. Parmi ces patients, 8 ont été splénectomisés. Environ 40% des répondeurs ont rechuté (dont une RC et 3 RP) (Stasi R. et al. Blood. 2001; 98:952-957). Une autre étude chez 57 patients atteints de PTI chroniques dont 31 ont été splénectomisés a retrouvé un taux de réponse globale de 54% et un taux de RC de 31% (18/57), dont 15/18 sont toujours en RC plus d'un an après le traitement. La splénectomie ne semble pas avoir d'impact sur la qualité de la réponse (Cooper et al. BJH 2004; 125 : 232–239).

Sur la base de ces études, un essai français prospectif, ouvert, a évalué l'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie chez les patients atteints d'un PTI chronique (>6 mois). Soixante patients ont été inclus dans l'étude. Les patients ont reçu 4 perfusions hebdomadaires de rituximab (375 mg/m² iv S1-S4). Une bonne réponse est définie par un taux de plaquettes >50G/L, une réponse intermédiaire est définie par un taux de plaquettes >30G/L avec un doublement du chiffre de plaquette initial. A 2 ans, 33% des patients sont en bonne réponse et 7% en réponse intermédiaire. Au total, la splénectomie a pu être évitée chez plus de la moitié des patients. Vingt-cinq patients (42 %) de la population initiale ont dû subir une splénectomie. La splénectomie a donné une bonne réponse dans 60% des cas (n=15) à 18 mois (Godeau B et al. Blood 2008; 112: 999).

Une étude coopérative visant à étudier la réponse à long terme a groupé les malades inclus dans l'étude prospective française précédemment décrite avec des patients suivis en Italie et aux Etats-Unis. Cette étude a permis de montrer qu'une rechute survient fréquemment dans l'année suivant l'administration du produit, en particulier lors de la repopulation B survenant 6 à 12 mois après l'administration du rituximab, mais que la réponse estimée à 5 ans est comprise entre 20 et 30% (Patel VL, et al. Blood. 2012 ;119(25):5989-95).

Une étude rétrospective française conduite par le centre de référence des cytopénies auto-immunes et portant sur plus de 100 malades a par ailleurs montré que le schéma d'administration utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde (2 injections à dose fixe de 1 g) était aussi efficace et aussi bien toléré que le schéma d'administration habituellement utilisé au cours des hémopathies lymphoïdes (4 injections hebdomadaires de 375 mg/m²) (Mahévas M et al, Am J Hematol. 2013; 88(10):858-61).

Une étude prospective observationnelle multicentrique de type « registre », procédant à un recueil continu de données cliniques et biologiques concernant des patients traités par rituximab pour un purpura thrombopénique immunologique a été mise en place par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Les résultats de cette étude ont été publiés en 2014 (Khellaf M, et al. Blood. 2014;124(22):3228-36) et sont décrits ci-après.

Le suivi de ce registre national d'une durée de 7 ans avec une période d'inclusion de 2 ans a eu lieu entre juillet 2010 et juillet 2012. Un suivi de 5 ans était programmé. Ce registre a pour objectif principal d'évaluer la tolérance du traitement par rituximab et de confirmer son efficacité à court terme et à long terme.

L'analyse a porté sur 248 patients. Seulement 2 malades ont été perdus de vue et plus de 230 malades ont au moins un an de suivi. Le recul moyen de suivi est de 24 mois. La majorité des patients avait reçu des corticoïdes et des Ig mais seuls 10% des patients ont été splénectomisés.

Patient characteristics	
Sex (F/M)	159/89 (F: 64%)
Age (y) at ITP diagnosis, mean \pm SD	51 \pm 20
Duration of ITP (months), median (Q1-3)	16 (5-72)
<1 y	102 (41%)
\geq 1 y	146 (59%)
Platelet count at ITP diagnosis ($\times 10^9/L$), median (Q1-3)	18 (6-41)
Lower platelet count in the month preceding first rituximab infusion ($\times 10^9/L$), median (Q1-3)	17 (7-25)
Bleeding signs on ITP diagnosis	
None	139 (56%)
Bleeding	109 (44%)
No. of previous treatments for ITP, median (Q1-3)	3 (2-4)
Previous treatment	
Steroids	240 (97%)
IVIg	175 (71%)
Splenectomy	25 (10%)
Rituximab regimens	
4 weekly infusions (4×375 mg/m ²)	173 (70%)
2 fixed 1-g infusions (2 wk apart)	72 (29%)
Other	3 (1%)
Premedication with methylprednisolone	233 (94%)
Dose of methylprednisolone (mg), median (Q1-3)	63 (40-100)
Follow-up duration (mo), median (Q1-3)	24 (12-30)
No. of patients with follow-up >12 mo	230 (93%)

En termes d'efficacité, le taux de réponse globale est de 61% après une seule cure de traitement et après un délai moyen de suivi de 2 ans, 39% des patients sont encore répondeurs. Le délai médian de rechute est de 25 mois. Les données concernant l'administration d'une nouvelle cure sont limitées et ne concernent que 11 patients. Ce registre prospectif confirme par ailleurs que chez l'adulte, la posologie de deux perfusions d'une dose fixe de 1 g à 2 semaines d'intervalle est aussi efficace et bien tolérée que la posologie de 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m².

Ces premiers résultats confirment la bonne tolérance du traitement par rituximab : 87 effets indésirables déclarés, dont 66 possiblement reliés au rituximab chez 44 patients (18%). Tous ces effets secondaires ont été transitoires et aucun n'a entraîné de séquelle. Trente-huit patients (15%) ont présenté une intolérance aux perfusions de rituximab, les perfusions ont été arrêtées chez 3 patients (1%). Il y a eu 13 complications infectieuses chez 7 patients (3%) soit 2,6 infections/100 patients-an. Il y a eu 13 décès (5%). Seuls trois décès peuvent être indirectement liés au traitement par rituximab. Il s'agit d'infections survenues plus d'un an après l'administration du produit et qui sont survenus chez 3 patients âgés de plus de 70 ans, dont deux avec des comorbidités sévères et par ailleurs soumis à une corticothérapie prolongée en raison d'un PTI sévère réfractaire.

Les données préliminaires de ce registre confirment en termes d'efficacité les résultats observés dans les études cliniques précédentes. La tolérance du produit apparaît satisfaisante avec une bonne tolérance des perfusions et un risque infectieux acceptable.

Toutefois, 3 cas d'hypogammaglobulinémie profonde et symptomatique sont décrits dans la littérature (Mahévas et al. Autoimmun Rev 2014 ;13(10):1055-63). Cet évènement rare correspond à des déficits immunitaires complexes révélés probablement par rituximab et non liés intrinsèquement au produit lui-même.

Données pédiatriques :

La méta-analyse de Lyang Plos 2012 montre une efficacité et une tolérance comparables à celles des adultes. Un taux de réponse de 64.4% (n=201) a été rapporté concernant 312 patients et un taux de réponse de 40.7% (n=99) concernant 243 patients. Parmi 16 études rapportées (n=265 patients), 66% (n=175) des patients ont reçu le schéma hebdomadaire 4 doses à 375 mg/m². Les données sont limitées pour les autres schémas posologiques.

En conclusion, au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, le rapport bénéfice/risque du rituximab (spécialité de référence et biosimilaires) est présumé favorable dans le traitement du PTI chez l'adulte et l'enfant.

Effet du rituximab dans purpura thrombopénique immunologique : résumé des principales études

Auteur principal	Type d'étude et effectif	Posologie	Suivi	Critères de réponse	Résultats
Stasi (2001)	Série de cas N=25 adultes	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	6 à 27 mois	<i>Réponse à 4 semaines :</i> - RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L - RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L - RM : plaquettes<50x10 ⁹ /L	RC : n=5/25 (20%) RP : n=5/25 (20%) RM : n=3/25 Réponse maintenue à >6M : n=7/25 (28%) Tolérance : Infections bactériennes à >1an, respiratoires (n=16), urinaires (n=2), gastrointestinale (n=1). Zona (n=1)
Cooper (2004)	Série de cas N=57 adultes	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	Max : 51 semaines	RC : plaquettes>150x10 ⁹ /L RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L	RC : n=18/57 (31%) RP : n=13/57 (22%) Maintien RC à 72.5 semaines : n=16/18 (88%) Maintien RP à 72.5 semaines : n=2/13 (15%) Tolérance : bronchospasme lors injection n=1, pas d'infection grave ou inhabituelle
Godeau (2008)	Ouverte N=60 adultes	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	2 ans	<i>Bonne réponse :</i> plaquettes>50x10 ⁹ /L avec au moins un doublement du taux de plaquette initial <i>Réponse intermédiaire:</i> plaquettes>30x10 ⁹ /L avec au moins un doublement du taux de plaquette initial	A 2 ans : • 33% des patients en bonne réponse • 7% en réponse intermédiaire <u>Tolérance :</u> Tous les patients sauf 1 ont reçu les 4 cures de rituximab 1 sigmoïdite (résolue sous antibiotique)
Patel (2012)	Ouverte N=66 enfants N=72 adultes	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines (excepté 12 enfants ayant reçu une seule dose à 375mg/m ²)	1 an	RC : plaquettes>150x10 ⁹ /L RP: plaquettes>50 à 100x10 ⁹ /L	Réponse initiale : chez l'adulte RC 76% RP 24% chez l'enfant RC 68% RP 32% Effet soutenu (au mois un an) chez l'adulte RC 83% RP 17% chez l'enfant RC 81% RP 19%
Liang (2012)	Revue systématique	Rituximab :		RC : plaquettes >100x10 ⁹ /L RP: plaquettes>30 à	RC : 39% RP : 68%

	N=323 enfants	175 patients avec le schéma 375mg/m ² /sem pendant 4 semaines		100x10 ⁹ /L	durée de réponse médiane : 12.8 mois
Khellaf (2014)	Registre Prospectif N=248 adultes	Rituximab : 1000 mg (2 injections séparées de 15j) ou 375mg/m ² /sem aine pendant 4 semaines	2 ans	Réponse complète (RC) : plaquettes>100x10 ⁹ /L Réponse intermédiaire: plaquettes>30x10 ⁹ /L avec au moins un doublement du taux de plaquette initial	A 2 ans : 39% de réponse prolongée incluant : 79% RC et 21% de RP Tolérance : 3 décès liés à des infections
Tran (2014)	Ouverte N=122 adultes	Rituximab : 1000 mg (2 injections séparées de 15j)	52 mois	RC : plaquettes>150x10 ⁹ /L PR : plaquettes>50x10 ⁹ /L MR : plaquettes>30x10 ⁹ /L	RC : 9.3% RP : 34.3% MR : 17.6% Tolérance : 1 décès (infarctus myocarde)
Reboursière (2016)	Ouverte N=33 adultes N=2 enfants	Rituximab : 375mg/m ² /sem aine pendant 4 semaines vs. Placebo	47 mois	Réponse complète (RC) : plaquettes>100x10 ⁹ /L Réponse intermédiaire: plaquettes>30x10 ⁹ /L avec au moins un doublement du taux de plaquette initial	A trois mois : Taux de Réponse : 60% incluant 24% de RC A cinq ans : Taux de Réponse : 23% incluant 100% de RC Tolérance : 3 décès dont 1 pour un PTI réfractaire

Sources:

- 1- Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Marieke Schoonen w et al, *BJH*. 2009; 145:235-244
- 2- The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Abrahamson PE et al, *AJH*. 2009;83:83-89
- 3- Immune thrombocytopenic purpura. Cines et al, *NEJM*, 2002; 28;346(13):995-1008
- 4- Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. McMillan R, Durette C. *Blood*. 2004 Aug 15;104(4):956-60
- 5- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins, 2009, HAS
- 6- The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia Neunert et al., *Blood* 2011; 117:4190-4207
- 7- Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. *Blood*. 2001 Aug 15; 98(4):952-7
- 8- Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Stasi R, *Blood*. 2007 Oct 15;110(8):2924-30
- 9- Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. Stasi R et al, *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1147-50
- 10- The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, Bussel JB. *Br J Haematol*. 2004 Apr; 125(2):232-9
- 11- Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Godeau B et al. *Blood* 2008; 112: 999
- 12- Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Patel VL, et al *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5989-95
- 13- Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. *PLoS One*. 2012;7(5):e36698.
- 14- Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. Mahévas M et al, *Am J Hematol*. 2013 Oct; 88(10):858-61
- 15- Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Khellaf M, et al. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3228-36
- 16- A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). Tran H, Brighton T, Grigg A, McRae S, Dixon J, Thurley D, Gandhi MK, Truman M, Marlton P, Catalano J. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(2):243-51.
- 17- Rituximab salvage therapy in adults with immune thrombocytopenia: retrospective study on efficacy and safety profiles. Reboursiere E, Fouques H, Maigne G, Johnson H, Chantepie S, Gac AC, Reman O, Macro M, Benabed K, Troussard X, Damaj G, Cheze S. *Int J Hematol*. 2016 Jul;104(1):85-91.
- 18- Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Fain O, Bierling P, Khellaf M, Michel M, Oksenhendler E, Godeau B. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1055-63.

- 19- *Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau JP, Viillard JF, Godeau B. Br J Haematol. 2015 Jul;170(2):218-22.*
- 20- *Crary S and Buchanan G. Blood 2009;114:2861–8.*

ANNEXE IV

Note d'information destinée aux patients

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) de rituximab

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par rituximab dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les RTU
- des informations sur le rituximab
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, le rituximab est disponible pour le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines IV).

L'utilisation du rituximab et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du rituximab en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents, par voie électronique ou sous format papier, qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi du rituximab lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Les laboratoires Roche, Biogaran et Sandoz ont la responsabilité du traitement informatisé des informations vous concernant et ceci afin de répondre à leurs obligations légales telles que décrites dans l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique.

Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre année et mois de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du rituximab avec l'aide des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Les informations sur la tolérance du médicament seront transférées hors de l'Union Européenne :

- en Suisse par Roche, pays pour lequel la Commission Européenne a rendu une décision d'adéquation, ce qui autorise le transfert,
- en Inde par Sandoz, ce transfert étant possible par la mise en place de règles internes d'entreprise ou « Binding Corporate Rules » ou « » approuvées par la CNIL (voir à ce sujet : <https://www.sandoz.fr/politique-en-matiere-de-protection-des-donnees#regles>).

En application des dispositions du RGPD et de la loi « Informatique et Libertés » modifiée, vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification par son intermédiaire auprès du DPO de Roche par voie électronique à l'adresse suivante: france.donneespersonnelles-pharma@roche.com, ou par courrier à l'adresse suivante : DPO, Roche, 30 Cours de l'île Seguin 92650 Boulogne.

Si vous vous opposez au traitement des informations vous concernant, vous ne pouvez pas être pris en charge dans le cadre de cette RTU.

Si vous n'étiez pas satisfait après avoir contacté le DPO, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par rituximab est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le rituximab

Les spécialités à base de rituximab disposent d'une AMM dans plusieurs situations en hématologie autres que celles dont vous souffrez.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité du rituximab dans le traitement du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements, sont seulement présumées à ce jour.

Le rituximab existe sous plusieurs formes : médicament biologique de référence et médicaments biosimilaires.

Lorsque votre médecin vous aura prescrit un premier traitement par rituximab, une interchangeabilité (changement entre 2 spécialités de rituximab) peut être envisagée au cours du traitement à condition notamment que votre médecin vous en ait informé.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

En raison du risque infectieux et des très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection grave du cerveau), votre médecin vous remettra par ailleurs une carte de surveillance et également une brochure d'information destinée aux patients.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement-patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement. Le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse (et/ou pendant l'allaitement) même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés au CRPV dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement-patient d'évènements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable).

La prescription de Rituximab dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), rubrique : Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement, même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire du rituximab dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV)
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie, et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et à transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients traités par rituximab conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du rituximab dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
2. Des fiches de suivi permettant le recueil des données des patients traités dans le cadre de la RTU (Voir Annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (Annexe I). Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concerné annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> ainsi que le plan de gestion de risque européen qui prévoit dans les indications hors oncologie, des outils de réduction du risque. Ces documents de réduction du risque peuvent être commandés auprès du service d'information médicale des laboratoires concernés. Ils sont également accessibles et téléchargeables sur le site des laboratoires concernés.
4. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

5. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par les laboratoires.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis périodiquement à l'ANSM. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).