

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**RIABNI**<sup>MC</sup>

rituximab pour injection

Solution à 10 mg/mL pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique

Amgen Canada Inc.  
6775, Financial Drive, bureau 100  
Mississauga (ON) L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :  
11 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 237814

© 2021 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

## DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

S.O.

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	8
4.3 Reconstitution.....	10
4.4 Administration.....	11
4.5 Dose oubliée.....	12
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>13</b>
7.1.1 Femmes enceintes.....	24
7.1.2 Allaitement .....	24
7.1.3 Enfants.....	24
7.1.4 Personnes âgées .....	24
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>25</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables – hémato-oncologie .....	25
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	25
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	30
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	76
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	77
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>79</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	79
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	79
9.3 Interactions médicament-comportement .....	79
9.4 Interactions médicament-médicament.....	79
9.5 Interactions médicament-aliment.....	80
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	80
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	80
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>80</b>
10.1 Mode d'action.....	81

10.2	Pharmacodynamie .....	81
10.3	Pharmacocinétique .....	81
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>84</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>85</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>86</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>86</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>87</b>
14.1	Conception des essais et caractéristiques démographiques des études .....	87
14.2	Résultats des études .....	89
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	90
14.4	Immunogénicité .....	91
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence .....	91
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>119</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>119</b>
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives .....	121
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique .....	121
16.1.2	Toxicologie comparative .....	121
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>122</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>123</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>132</b>

RIABNI<sup>MC</sup> (rituximab pour injection) est un produit biologique biosimilaire (un biosimilaire) de Rituxan<sup>®</sup>.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été approuvées en s'appuyant sur les similitudes entre RIABNI<sup>MC</sup> et le produit biologique de référence Rituxan<sup>®</sup>.

#### **Lymphome non hodgkinien (LNH)**

RIABNI (rituximab) est indiqué dans :

- le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant;
- le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (LDGCB), CD20 positif, en association avec un protocole de chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone);
- le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire, de stade III/IV non traité auparavant, en association avec un protocole de chimiothérapie CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisolone);
- le traitement d'entretien des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire qui ont répondu au traitement d'induction par le protocole de chimiothérapie CHOP ou CHOP plus rituximab;
- le traitement d'entretien en monothérapie des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire avancé, non traité auparavant, dont la charge tumorale est forte et qui ont répondu au traitement d'induction par le protocole de chimiothérapie CHOP plus rituximab ou le protocole CVP plus rituximab.

#### **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

RIABNI (rituximab) est indiqué dans :

- le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet, ayant été traités auparavant ou n'ayant jamais été traités, en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide.

L'emploi du rituximab dans la LLC se base sur la prolongation de la survie sans progression. L'effet bénéfique relatif à la survie globale n'a pas été démontré dans des cas de LLC chez les patients ayant été traités auparavant. L'efficacité du traitement R-FC (rituximab-fludarabine-cyclophosphamide) chez des patients atteints de LLC qui avaient déjà reçu un tel traitement n'a pas été étudiée (voir la section **17, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** pour plus de détails).

#### **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

RIABNI, en association avec le méthotrexate, est indiqué chez les patients adultes :

- pour soulager les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez les adultes ayant montré une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été démontré par radiographie que le rituximab, en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des lésions articulaires.

### **Granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)**

RIABNI, en association avec des glucocorticoïdes, est indiqué :

- chez les adultes comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM) actives et graves.

Il faut tenir compte des directives thérapeutiques actuelles au sujet des vascularites.

#### **1.1 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du rituximab chez les enfants n'ont pas été évaluées (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants**).

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Dans les cas de LLC, l'analyse exploratoire de sous-groupes indique que l'administration à des personnes âgées est associée à des différences d'efficacité et d'innocuité. Voir les sections 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** et 8, **EFFETS INDÉSIRABLES** pour plus de détails.

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

RIABNI (rituximab) est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

RIABNI est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité de type I ou de réactions anaphylactiques aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout constituant du produit (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

RIABNI est aussi contre-indiqué chez les patients qui sont atteints de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou qui en ont été atteints auparavant.

L'emploi de RIABNI n'est pas recommandé en présence d'infection grave et évolutive.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Généralités**

RIABNI (rituximab) est un médicament puissant. L'emploi du rituximab est associé à plusieurs effets indésirables, dont certains sont graves et menacent le pronostic vital (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ce produit ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la polyarthrite rhumatoïde, de la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi appelée granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM), dans un centre où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles, et où les médicaments et les soins de soutien nécessaires au traitement des réactions d'hypersensibilité (par exemple épinéphrine, antihistaminiques et glucocorticoïdes) sont immédiatement accessibles advenant une réaction allergique durant la perfusion (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- **Réactions à la perfusion**

Des décès sont survenus dans les 24 heures suivant la perfusion de rituximab. Environ 80 % des réactions mortelles liées à la perfusion étaient associées à la première perfusion. Surveiller attentivement les patients durant les perfusions. Arrêter la perfusion de RIABNI et administrer un traitement médical en cas de réactions à la perfusion de grade 3 ou 4 (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations liées à la perfusion**).

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de LNH et de LLC qui ont reçu un traitement par rituximab pourraient présenter un risque accru de LEMP. La LEMP peut entraîner une invalidité ou la mort. Les professionnels de la santé se doivent de surveiller tout signe ou symptôme évocateur de LEMP chez les patients qui reçoivent RIABNI. L'arrêt immédiat du traitement par RIABNI s'impose dès l'apparition du premier signe ou symptôme évoquant la LEMP (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Leucoencéphalopathie multifocale progressive**).

- **Syndrome de lyse tumorale (SLT)**

Des cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse et se soldant parfois par le décès du patient ont été signalés en lien avec un SLT après le traitement d'un LNH par rituximab (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations liées à la perfusion**).

- **Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)**

Une réactivation du VHB est survenue chez des patients traités par rituximab, ce qui a entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort dans certains cas. Il faut soumettre tous les patients au dépistage d'une infection au VHB avant d'instaurer le traitement et les surveiller pendant et après le traitement par RIABNI. Advenant une réactivation du VHB, il y aurait lieu de cesser l'administration de RIABNI et des médicaments concomitants.

- **Réactions cutanéomuqueuses**

De graves réactions cutanéomuqueuses, parfois mortelles, dont des cas d'épidermolyse bulleuse toxique et de syndrome de Stevens-Johnson, ont été observées chez des patients traités par rituximab. En cas de réaction cutanéomuqueuse grave, il faut mettre fin au traitement par RIABNI et consulter immédiatement un médecin (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau**).

- **Infections**

De graves infections, parfois mortelles, de nature bactérienne ou fongique, ou des infections virales, qu'elles soient nouvelles ou réactivées, peuvent survenir pendant le traitement à base de rituximab ou après la fin de ce traitement. Il ne faut pas amorcer un traitement par RIABNI chez les patients atteints d'infections évolutives graves. Il faut vérifier les antécédents de maladie infectieuse du patient (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections**).

- **Appareil cardiovasculaire**

Dans de rares cas, des manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalées après l'administration de rituximab (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Les perfusions de RIABNI (rituximab) doivent être administrées dans un centre où tous les appareils de réanimation (voir la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**) sont immédiatement accessibles et sous l'étroite supervision d'une personne ayant l'expérience et les aptitudes nécessaires pour maîtriser les réactions graves liées à la perfusion. RIABNI doit être administré par perfusion i.v. dans une tubulure réservée à ce médicament. **Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux** (voir la section 4.4, **Administration**).

Des réactions d'hypersensibilité ainsi que de graves réactions à la perfusion peuvent survenir avec l'emploi de RIABNI (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Puisqu'une hypotension passagère peut se produire pendant la perfusion de RIABNI, il y a lieu d'envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion, jusqu'à ce qu'elle soit terminée.

Les patients qui présentent une arythmie d'importance clinique devraient faire l'objet d'une surveillance cardiaque au cours de la perfusion de RIABNI et lors des perfusions subséquentes. Une surveillance durant et après la perfusion de RIABNI s'impose chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques (tels qu'angine de poitrine et arythmie).

Les Programmes de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> offerts par Amgen organisent l'administration de RIABNI par l'intermédiaire du Réseau de perfusion Entrust<sup>MC</sup>, un groupe de cliniques dont le personnel compte des professionnels de la santé qualifiés et formés précisément pour l'administration des perfusions de RIABNI. Pour obtenir des renseignements sur les Programmes de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup>, communiquez avec :

- Le Programme Enliven<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen, au 1-877-936-2735 pour les questions liées aux troubles inflammatoires

- Le Programme Victoire<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen, au 1-888-706-4717 pour les questions concernant l'oncologie

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### *Lymphome Non Hodgkinien*

#### **Dose Habituelle**

#### **Lymphome non hodgkinien de faible grade ou folliculaire**

##### *Prémédication*

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex., diphénhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RIABNI.

La prémédication par un glucocorticoïde est aussi à envisager, surtout si RIABNI n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique, Manifestations liées à la perfusion**).

##### *Traitement initial*

La posologie recommandée de RIABNI en monothérapie est de 375 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse une fois par semaine à quatre reprises (jours 1, 8, 15 et 22).

La posologie recommandée de RIABNI en association avec un protocole de chimiothérapie CVP est de 375 mg/m<sup>2</sup> pendant 8 cycles (21 jours/cycle), en perfusion intraveineuse, le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie, après l'administration intraveineuse de la composante glucocorticoïde du protocole CVP.

##### *Traitement d'entretien*

Dans les cas de lymphome folliculaire avancé à forte charge tumorale non traité auparavant, après l'obtention d'une réponse complète ou partielle au traitement d'induction, la dose recommandée pour le traitement d'entretien par RIABNI est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Le traitement d'entretien par RIABNI doit être amorcé 8 semaines après la fin de l'administration de RIABNI en association avec une chimiothérapie. En monothérapie, RIABNI doit être administré toutes les 8 semaines pour un maximum de 12 doses (2 ans).

La posologie recommandée de RIABNI chez les patients qui ont répondu à un traitement d'induction, mais dont la maladie est récidivante ou réfractaire, est de 375 mg/m<sup>2</sup> tous les 3 mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de 2 ans.

#### **Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B**

##### *Prémédication*

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex., diphénhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RIABNI.

La prémédication par un glucocorticoïde est aussi à envisager, surtout si RIABNI n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique, Manifestations liées à la perfusion**).

RIABNI doit être administré en association avec une chimiothérapie CHOP. La posologie recommandée de RIABNI est de 375 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie, après l'administration intraveineuse de la composante glucocorticoïde du protocole CHOP. Les autres composantes (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) devraient être administrées après RIABNI.

## **Leucémie lymphoïde chronique**

### *Prémédication*

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex., diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RIABNI.

La prémédication par un glucocorticoïde est aussi à envisager, surtout si RIABNI n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique, Manifestations liées à la perfusion**).

La dose recommandée de RIABNI en association avec la chimiothérapie chez les patients préalablement traités ou non est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée le jour 1 du premier cycle de traitement et suivie par 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés le jour 1 de chaque cycle suivant pendant un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de RIABNI.

La prophylaxie comportant une hydratation adéquate et l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique (comme l'allopurinol) 48 heures avant le début du traitement est recommandée dans les cas de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Si, dans les cas de LLC, la numération lymphocytaire dépasse  $25 \times 10^9/L$ , il est recommandé d'administrer de la méthylprednisolone par voie i.v. peu de temps avant la perfusion de RIABNI afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions aiguës à la perfusion ou du syndrome de libération de cytokines. Lors de l'étude ML17102, l'équivalent de 80 mg de méthylprednisolone (100 mg de prednisone par voie i.v.) a été administré avant les perfusions de rituximab. Au moins une dose de corticostéroïde a été administrée à 74 % des patients du groupe R-FC de l'étude ML17102, et 27 % en ont reçu au moins deux doses.

### **Modifications posologiques durant le traitement**

Aucune réduction de la dose de RIABNI n'est recommandée, mais 47 % des patients de l'essai clinique ML17102 sur la LLC ont nécessité que l'on reporte ou ralentisse la perfusion, alors que 17 % ont reçu leur première dose répartie sur deux jours. Lorsque RIABNI est administré conjointement avec le protocole CHOP, les réductions posologiques normalement recommandées pour les agents de chimiothérapie s'appliquent. Quand RIABNI est administré en traitement d'entretien, il y a lieu de retarder l'administration du médicament en cas de toxicité clinique importante, conformément à la pratique standard.

## **RIABNI dans le cadre du traitement par ZEVALIN® (ibritumomab tiuxétan)**

Le rituximab doit être administré 2 fois dans le cadre du traitement par ZEVALIN. La première dose de RIABNI est une perfusion unique de 250 mg/m<sup>2</sup>. Sept à neuf jours plus tard, la seconde dose de 250 mg/m<sup>2</sup> de RIABNI doit être perfusée dans les 4 heures précédant l'administration du 90Y-ibritumomab tiuxétan. Consulter la monographie de ZEVALIN pour obtenir des renseignements posologiques complets.

### ***Polyarthrite rhumatoïde***

#### *Prémédication*

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex., diphénhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RIABNI.

Une prémédication par des glucocorticoïdes doit également être administrée afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions liées à la perfusion. Les patients doivent finir de recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie i.v. 30 minutes avant chaque perfusion de RIABNI (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polyarthrite rhumatoïde, Manifestations liées à la perfusion**).

### **Dose habituelle**

Chaque traitement complet comprend 2 perfusions i.v. de 1000 mg de RIABNI. La posologie recommandée de RIABNI est de 1000 mg par perfusion i.v., suivie d'une deuxième perfusion i.v. de 1000 mg, 2 semaines plus tard.

### **Traitements répétés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

Le besoin de traitements supplémentaires doit être évalué 24 semaines après le dernier traitement, selon l'activité résiduelle de la maladie ou l'obtention d'un score DAS28-vitesse de sédimentation dépassant de nouveau 2,6 (traitement jusqu'à la rémission). Il faut attendre au moins 16 semaines après l'administration d'un traitement pour amorcer un traitement supplémentaire.

### ***Granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)***

La dose recommandée de RIABNI pour le traitement de la GPA/PAM est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, par perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant 4 semaines.

Afin de traiter les symptômes de vascularite grave, on recommande des glucocorticoïdes sous forme de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse à raison de 1000 mg par jour pendant 1 à 3 jours, suivie par 1 mg/kg/jour de prednisone par voie orale (sans dépasser 80 mg/jour et en ajustant à la baisse selon le besoin clinique). Ce schéma thérapeutique doit commencer avec le traitement par RIABNI ou dans les 14 jours précédents et peut continuer pendant et après les 4 semaines de traitement par RIABNI.

L'efficacité et l'innocuité de la réadministration du traitement par rituximab n'ont pas été établies (voir les sections 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

## **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

## 4.4 Administration

### Préparation pour l'administration

Utiliser une technique d'asepsie appropriée. RIABNI ne contient ni agent de conservation ni agent bactériostatique. Prélever la quantité de RIABNI nécessaire et la diluer jusqu'à une concentration finale de 1 à 4 mg/mL dans une poche pour perfusion contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP ou du dextrose à 5 % injectable USP. Afin d'éviter la formation de mousse, mélanger la solution en retournant délicatement la poche à l'envers. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole. Tous les médicaments pour administration parentérale doivent être inspectés visuellement avant leur usage, afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. Consulter la section **11, ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION** pour obtenir des renseignements sur la stabilité du produit durant l'emploi.

### *Lymphome non hodgkinien*

**Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux.** On devrait envisager une prémédication avec un glucocorticoïde, surtout si RIABNI n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde. La prémédication peut atténuer les manifestations liées à la perfusion. Dans l'essai clinique ML17102 portant sur la LLC, l'équivalent de 80 mg de méthylprednisolone (100 mg de prednisone par voie i.v.) a été administré à la plupart des patients avant chaque perfusion.

### Première perfusion

La solution de RIABNI pour perfusion doit être administrée par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 50 mg/h. RIABNI ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments. Si aucune réaction d'hypersensibilité ni aucune manifestation liée à la perfusion ne survient, accroître la vitesse de perfusion par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à concurrence de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 4,25 heures. Par contre, si une réaction d'hypersensibilité ou une manifestation liée à la perfusion se produit, ralentir ou interrompre temporairement la perfusion (voir la section **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Une fois les symptômes atténués, on pourra poursuivre la perfusion à la moitié de la vitesse antérieure.

### Perfusions subséquentes

Les perfusions subséquentes de RIABNI peuvent être administrées à une vitesse initiale de 100 mg/h, qui sera augmentée par paliers de 100 mg/h à intervalles de 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h selon la tolérance du patient. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 3,25 heures.

### *Polyarthrite rhumatoïde*

#### Première perfusion de chaque traitement

La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 50 mg/h; après les 30 premières minutes, elle peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 4,25 heures.

#### Deuxième perfusion de chaque traitement

La perfusion des doses subséquentes de RIABNI peut être administrée à une vitesse initiale de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h à intervalles de 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 3,25 heures.

### **Possibilité de perfusions subséquentes de 120 minutes avec une solution à 4 mg/mL dans un volume de 250 mL (seulement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde)**

Les patients qui n'ont pas présenté de manifestation indésirable grave au cours de la perfusion précédente administrée selon le schéma standard d'administration peuvent recevoir une perfusion de 120 minutes avec une solution à 4 mg/mL dans un volume de 250 mL lors de la deuxième perfusion. Commencer à une vitesse de 62,5 mL/h (125 mg) administrés durant les 30 premières minutes, puis passer à 150 mL/h (875 mg) pour les 90 minutes suivantes. Si la perfusion de 120 minutes est bien tolérée, on peut conserver cette même vitesse de perfusion (sur 120 minutes) lors des perfusions et traitements subséquents.

L'option de perfusion de 120 minutes est déconseillée chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire d'importance clinique, y compris une arythmie, ou des antécédents de réaction grave liée à la perfusion, lors d'un traitement antérieur par un agent biologique ou le rituximab.

### **Granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)**

#### **Première perfusion**

Le débit initial recommandé de la perfusion de RIABNI est de 50 mg/h; par la suite, il peut augmenter de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 4,25 heures.

#### **Perfusions subséquentes**

Les perfusions subséquentes de RIABNI peuvent être amorcées à un débit de 100 mg/h et augmentées de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 3,25 heures.

On recommande une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* pendant et après le traitement de la GPA/PAM.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose est omise ou retardée, il ne faut pas la laisser tomber mais l'administrer plus tard, selon le jugement du clinicien, en fonction du nombre total de cycles prévus et de l'intervalle prévu entre les doses.

## **5 SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé pendant les essais cliniques chez l'humain. Des doses uniques supérieures à 1000 mg n'ont pas fait l'objet d'études cliniques contrôlées. La dose la plus élevée testée à ce jour était de 5 g chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Aucun signe de toxicité supplémentaire n'a été observé. En cas de surdosage, il faut arrêter immédiatement la perfusion et surveiller étroitement le patient. Il faut envisager la nécessité de faire un suivi régulier de la numération globulaire et du risque accru d'infection tant que le nombre de cellules B est bas.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Fioles de 100 mg et de 500 mg (10 mg/mL)	Acide chlorhydrique, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, eau pour injection et polysorbate 80

RIABNI est un concentré liquide stérile, transparent ou légèrement opalescent, incolore ou jaunâtre, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse.

RIABNI est offert en concentration de 10 mg/mL dans des fioles à usage unique de 100 mg (10 mL) ou de 500 mg (50 mL).

### Description

RIABNI (rituximab) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

### LYMPHOME NON HODGKINIEN ET LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

#### Manifestations liées à la perfusion

La perfusion de RIABNI est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines ou d'autres médiateurs chimiques. Une réaction grave liée à la perfusion peut être impossible à distinguer cliniquement des réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération de cytokines. Des réactions graves liées à la perfusion qui ont entraîné le décès ont été signalées depuis la commercialisation du produit. Les réactions graves liées à la perfusion sont habituellement apparues entre 30 minutes et 2 heures après le début de la première perfusion de rituximab. Ces réactions se traduisaient par des manifestations pulmonaires et comprenaient, dans certains cas, une lyse tumorale rapide et des caractéristiques du syndrome de lyse tumorale en plus d'autres symptômes, tels que fièvre, frissons, raideur, hypotension, urticaire, bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë et œdème de Quincke (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Expérience tirée d'études cliniques en hématologie**).

Des décès liés à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été signalés à un taux d'environ 0,04 à 0,07 % (4 à 7 patients traités sur 10 000). Presque tous les décès étaient associés à la première perfusion.

Les patients qui présentent un nombre élevé ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de cellules malignes circulantes ou une forte charge tumorale comme les patients atteints de LLC ou d'un lymphome à cellules du manteau risquent peut-être davantage de présenter un syndrome de libération de cytokines particulièrement grave. Ils devraient être traités avec une extrême prudence et uniquement lorsque les autres possibilités de traitement ont été épuisées. Ces patients doivent être surveillés très étroitement tout au long de la première perfusion. Il y a lieu d'envisager chez ces patients une réduction de la vitesse de perfusion lors de la première perfusion ou une dose répartie sur deux jours au premier cycle et lors de tout cycle subséquent si le nombre de lymphocytes est toujours  $> 25 \times 10^9/L$ . Dans l'étude ML17102 sur la LLC, la perfusion a dû être reportée ou ralentie chez 47 % des patients, et 17 % des patients ont eu besoin d'une dose fractionnée.

Il faut toujours précéder chaque perfusion de RIABNI d'une prémédication par un antipyrétique et un antihistaminique (comme l'acétaminophène et la diphenhydramine). La prémédication par un glucocorticoïde est aussi à envisager, surtout si RIABNI n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Au cas où une réaction surviendrait pendant l'administration de la perfusion, il faut avoir à portée de la main pour usage immédiat des médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité (p. ex., épinéphrine, antihistaminiques et glucocorticoïdes). Dans les études cliniques sur la LLC, la plupart des patients ont reçu de fortes doses de corticostéroïdes par bolus intraveineux (100 mg de prednisone par voie i.v.) avant chaque perfusion de RIABNI.

Il y a lieu de surveiller étroitement les patients durant toute la perfusion. Les patients présentant une forte charge tumorale ou un nombre élevé ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de cellules malignes circulantes, comme les patients atteints de LLC ou d'un lymphome à cellules du manteau, risquent peut-être davantage de présenter des réactions graves liées à la perfusion. Les symptômes bénins sont habituellement réversibles après une interruption de la perfusion de RIABNI. On recommande l'administration de diphenhydramine et d'acétaminophène pour le traitement des symptômes liés à la perfusion. Un traitement d'appoint avec des bronchodilatateurs, une solution salée par voie intraveineuse ou des corticostéroïdes par voie intraveineuse pourrait être indiqué et doit être immédiatement accessible. Si la réaction est grave, arrêter immédiatement la perfusion (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et administrer un traitement symptomatique énergique. Comme toute amélioration initiale est susceptible de dégénérer, une surveillance étroite s'impose jusqu'à ce que la probabilité d'un syndrome de lyse tumorale et d'infiltrats pulmonaires soit éliminée. Dans la plupart des cas, une fois les symptômes complètement disparus, on peut reprendre la perfusion à une vitesse réduite de 50 % (p. ex., passer de 100 mg/h à 50 mg/h). La plupart des patients qui ont présenté des réactions ne menaçant pas le pronostic vital ont été en mesure de terminer le traitement au complet (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le traitement ultérieur des patients après la résolution complète des signes et symptômes a rarement entraîné la réapparition des réactions graves liées à la perfusion. En présence d'une réaction grave, le médecin traitant décidera d'administrer ou non d'autres perfusions en fonction de chaque cas, après avoir mis en balance les risques et les bienfaits pour le patient.

### **Manifestations pulmonaires**

Les manifestations pulmonaires incluaient une hypoxie, une infiltration pulmonaire et une insuffisance respiratoire aiguë. Quelques-unes de ces manifestations ont été précédées de bronchospasme grave et de dyspnée. Il faut redoubler de prudence lors du traitement des patients qui ont des antécédents d'insuffisance pulmonaire ou qui présentent un infiltrat tumoral pulmonaire, car le risque de mauvais résultats est plus grand.

L'insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée de manifestations comme un œdème ou un infiltrat pulmonaire interstitiel, visibles à la radiographie thoracique. Le syndrome se manifeste habituellement entre 1 et 2 heures après le début de la première perfusion. En présence de manifestations pulmonaires graves, il faut interrompre immédiatement la perfusion (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et administrer un traitement symptomatique énergique. Dans certains cas, les symptômes se sont aggravés avec le temps, tandis que dans d'autres, l'amélioration initiale a été suivie d'une détérioration clinique. Par conséquent, en présence de manifestations pulmonaires ou d'autres symptômes graves liés à la perfusion, on doit surveiller attentivement le patient jusqu'à la résolution complète des symptômes.

### **Syndrome de lyse tumorale**

RIABNI provoque la lyse rapide des cellules CD20 positives bénignes et malignes. Des signes et des symptômes (p. ex., hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, insuffisance rénale aiguë, taux élevé de LDH, forte fièvre) compatibles avec un syndrome de lyse tumorale (SLT) se seraient manifestés de 1 à 2 heures après la première perfusion. Néanmoins, les premiers cas de SLT n'ont été diagnostiqués que 12 à 24 heures après la première perfusion chez des patients atteints de LNH présentant un nombre élevé de lymphocytes malins circulants. Une insuffisance rénale aiguë nécessitant la dialyse, et entraînant parfois la mort, a été signalée dans le contexte d'un SLT chez des patients atteints de LNH. Il convient d'envisager la prophylaxie de ce syndrome chez les patients susceptibles de présenter une lyse tumorale rapide (p. ex., les patients présentant une forte charge tumorale ou un nombre élevé [ $> 25 \times 10^9/L$ ] de cellules malignes circulantes, comme les patients atteints de LLC ou d'un lymphome à cellules du manteau). Ces patients doivent être suivis étroitement et soumis aux tests de laboratoire pertinents. Il faut administrer un traitement médical approprié aux patients qui manifestent des signes et symptômes évocateurs d'une lyse tumorale rapide. À la suite du traitement et de la résolution complète des signes et symptômes, on a procédé à l'administration subséquente de rituximab conjointement avec un traitement prophylactique du SLT dans un nombre limité de cas.

### **Anaphylaxie**

Des réactions anaphylactiques, y compris le décès, ont été constatées chez des patients traités par rituximab. Ces réactions peuvent être impossibles à différencier cliniquement des réactions graves liées à la perfusion, d'autres réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération de cytokines. Les véritables réactions d'hypersensibilité se produisent habituellement après le début de la seconde perfusion ou d'une perfusion subséquente de rituximab. De l'épinéphrine, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes devraient être à portée de la main au cas où une réaction d'hypersensibilité à RIABNI surviendrait.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude prolongée n'a été menée chez l'animal pour établir le pouvoir cancérogène ou mutagène du rituximab ou déterminer ses effets sur la fertilité chez les mâles et les femelles. Les femmes fertiles doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par RIABNI et jusqu'à 12 mois après la fin du traitement.

### **Appareil cardiovasculaire**

Puisqu'une hypotension passagère peut survenir pendant la perfusion de RIABNI, il y a lieu d'envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à la fin de celle-ci. Dans de rares cas, des manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalées après l'administration de rituximab, notamment angine de poitrine, arythmies cardiaques (p. ex., flutter et fibrillation auriculaires),

insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et choc cardiogénique. Les perfusions de RIABNI doivent être interrompues en présence de manifestations cardiorespiratoires graves ou menaçant le pronostic vital. Les patients qui présentent des manifestations cardiovasculaires d'importance clinique doivent être soumis à une surveillance cardiaque pendant et après les perfusions subséquentes de RIABNI. Des troubles cardiaques préexistants, y compris des arythmies et une angine de poitrine, ont récidivé pendant un traitement par RIABNI, et la surveillance des patients à risque s'impose tout au long de la période de perfusion et immédiatement après.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On ignore si rituximab perturbe la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines, mais l'activité pharmacologique et les manifestations indésirables signalées à ce jour indiquent que ce genre d'effet n'est pas à prévoir.

### **Appareil digestif**

Une douleur abdominale, une perforation et une occlusion intestinales, ayant parfois une issue fatale, ont été observées chez des patients traités par rituximab en association avec une chimiothérapie dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B. Aucune relation de cause à effet avec le rituximab n'a été établie.

Dans les rapports émis après la commercialisation du produit, qui concernent des patients atteints de LNH folliculaire ou de faible grade et des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, le délai moyen avant l'apparition des symptômes était de 6 jours (extrêmes : 1-77 jours) chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale documentée. La plainte d'une douleur abdominale, en particulier au début du traitement, devrait inciter à effectuer une évaluation diagnostique approfondie afin d'instaurer un traitement approprié.

### **Hématologie**

#### **Myélosuppression**

Bien que RIABNI ne soit pas un agent myélosuppresseur en monothérapie, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage le traitement de patients chez qui le nombre de neutrophiles est inférieur à  $1,5 \times 10^9/L$  ou le nombre de plaquettes, inférieur à  $75 \times 10^9/L$ , puisque l'expérience clinique chez de tels patients est limitée. Le rituximab a été administré à des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse autologue ainsi qu'à d'autres groupes à risque vraisemblablement atteints d'insuffisance médullaire sans provoquer de myélotoxicité.

La neutropénie de grade 3-4 et une baisse de la numération leucocytaire étaient très courantes lors de l'étude ML17102, lorsque rituximab était administré en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide. Aucune lymphopénie de grade 4 n'a été observée. La neutropénie et la neutropénie fébrile se sont produites à une fréquence plus élevée dans le groupe sous R-FC, mais cette différence ne s'est pas traduite par une hausse statistiquement significative du taux d'hospitalisations.

### **Système immunitaire**

#### **Formation de HAMA ou de HACA**

Aucun anticorps humain anti-souris (HAMA) n'a été décelé chez les 67 patients évalués. La recherche d'anticorps humains anti-chimères (HACA) s'est révélée positive chez 1,1 % des patients évalués (4 patients sur 356). Les patients qui possèdent des anticorps HAMA ou HACA sont susceptibles de présenter des réactions allergiques ou des réactions d'hypersensibilité lors d'un traitement par rituximab ou un autre anticorps monoclonal murin ou chimérique.

## **Immunisation**

L'innocuité de l'immunisation par un vaccin à virus vivant après un traitement par rituximab n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'immunisation par vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant le traitement par RIABNI ni au cours d'une déplétion en lymphocytes B périphériques.

Les patients traités par RIABNI peuvent recevoir des vaccins à virus non vivant. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins pourraient être réduits. Dans une étude non randomisée, des patients présentant un LNH de faible grade récidivant ou réfractaire qui recevaient du rituximab en monothérapie ont eu un taux de réponse à la vaccination inférieur à celui des témoins en bonne santé non traités lors de l'immunisation par l'antigène de rappel du tétanos (16 % c. 81 %) et par l'hémocyanine de patelle (néoantigène) (4 % c. 76 %) lorsqu'on a évalué l'augmentation du titre d'anticorps par un facteur > 2.

Les titres d'anticorps préthérapeutiques moyens par rapport à un ensemble d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, oreillons, rubéole, varicelle) se maintenaient pendant au moins 6 mois après le traitement par rituximab.

## **Infections**

Des infections ont été signalées chez certains patients atteints d'une hypogammaglobulinémie de longue durée (définie comme une hypogammaglobulinémie durant plus de 11 mois après exposition au rituximab).

## **Réactivation de l'hépatite B avec hépatite fulminante**

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), qui a parfois entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, a été signalée chez des patients atteints d'un cancer hématologique traités par rituximab. La majorité des patients recevaient en plus une chimiothérapie. Des cas isolés ont été déclarés. Les patients concernés présentaient ou non des anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) avant le traitement. L'hépatite était diagnostiquée environ 4 mois (médiane) après le début du traitement et environ 1 mois après l'administration de la dernière dose de rituximab (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Une réactivation de l'hépatite B peut survenir chez les patients cancéreux même si le taux de portage de l'AgHBs est normal. Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement par RIABNI. Les tests devraient au moins inclure un bilan viral quant au portage de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBc. Ces tests peuvent s'accompagner du dépistage d'autres marqueurs, selon les lignes directrices locales. La réactivation d'une infection au VHB est une complication bien connue de l'hépatite B chronique, surtout chez les patients sous traitement cytotoxique ou immunosuppresseur. En outre, le lymphome non hodgkinien en soi peut constituer un facteur de risque indépendant de réactivation du VHB. Les patients qui ont une hépatite B évolutive ne doivent pas être traités par RIABNI. Les patients séropositifs pour le VHB devraient consulter un hépatologue avant d'entreprendre le traitement et être suivis et pris en charge conformément aux normes médicales locales pour prévenir la réactivation de l'hépatite B.

Advenant une réactivation de l'hépatite B, il y a lieu d'interrompre le traitement par RIABNI et toute chimiothérapie, puis d'amorcer un traitement antiviral approprié. Les données concernant l'innocuité de la réadministration de RIABNI chez les patients qui présentent une hépatite consécutive à la réactivation du VHB sont insuffisantes.

## **Autres infections virales graves**

D'autres infections virales graves, qu'elles soient nouvelles, réactivées ou exacerbées, ont été signalées dans les études cliniques ou les rapports de pharmacovigilance. Dans la plupart des cas, les patients présentaient une immunodépression marquée. Les virus à l'origine de ces infections étaient les suivants : virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP] [voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique, Leucoencéphalopathie multifocale progressive**), cytomégalovirus, herpèsvirus, parvovirus B19, virus varicelle-zona, virus du Nil occidental et virus de l'hépatite C. Dans certains cas, l'infection virale est survenue jusqu'à un an après l'arrêt du traitement par rituximab et a eu une issue fatale. Il ne faut pas amorcer un traitement par RIABNI chez les patients atteints d'une infection évolutive ou grave ni chez les patients gravement immunodéprimés.

## **Réactivation de la tuberculose**

Lors de l'étude clinique ML17102 sur la LLC, un sujet traité par rituximab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide a présenté une réactivation de sa tuberculose. En cas de réactivation de la tuberculose, un traitement conforme à la pratique médicale courante et l'arrêt de l'administration de RIABNI s'imposent. Aucune donnée ne documente l'innocuité de la reprise du traitement par RIABNI chez les patients qui développent une réactivation de la tuberculose.

## **Pneumocystose**

Des cas de pneumonie interstitielle à *Pneumocystis jiroveci* ont été signalés chez des patients recevant du rituximab en association avec une chimiothérapie. Ces cas comportaient plusieurs facteurs de risque de pneumocystose, notamment une maladie sous-jacente et la prise d'autres immunosuppresseurs. L'emploi d'une prophylaxie de la pneumocystose selon les lignes directrices locales est à envisager.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il faut effectuer une formule sanguine complète et une numération plaquettaire à intervalles réguliers chez les patients atteints d'un cancer hématologique pendant un traitement par RIABNI, et plus fréquemment en présence de cytopénie (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Manifestations neurologiques**

Quatre patients qui avaient reçu du rituximab en association avec une chimiothérapie (protocole CHOP) dans le cadre d'une étude clinique (GELA, LNH98-5) ont subi un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale; les quatre patients avaient entre 72 et 79 ans et présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Plus précisément, des lésions lacunaires ont été observées chez deux patients qui avaient des antécédents médicaux d'hypertension, principal facteur de risque d'ischémie touchant les petits vaisseaux sanguins. Deux patients sont décédés. Les manifestations se seraient résolues chez les deux autres sujets. En outre, si on applique la définition admise d'un accident ischémique transitoire (AIT) (durée des signes ou des symptômes < 24 heures), un des quatre patients a subi un AIT.

### **Leucoencéphalopathie multifocale progressive**

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés lors de l'emploi de rituximab pour le traitement de cancers hématologiques (LNH, LLC) (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES**). La majorité des patients avaient reçu du rituximab en association avec une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il faut conseiller aux patients traités par RIABNI de signaler à leur médecin tout nouveau signe ou symptôme neurologique. Les médecins qui traitent des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique doivent être sensibilisés à tout nouveau signe ou symptôme évoquant la LEMP afin d'envisager un diagnostic différentiel de LEMP chez les patients qui signalent l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques. Si la situation clinique l'exige, il faut envisager la consultation d'un neurologue. La LEMP se manifeste par divers symptômes qui progressent au fil des jours ou des semaines. Il s'agit notamment d'une faiblesse croissante dans un côté du corps, d'une maladresse des membres, de troubles visuels, de changements de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant de la confusion et des changements de personnalité. Il convient d'interrompre immédiatement le traitement par RIABNI dès les premiers signes ou symptômes évoquant la LEMP et de faire une évaluation du cerveau à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comportant ou non un produit de contraste dérivé du gadolinium, selon la situation clinique. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de LEMP par la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien. En présence de LEMP confirmée, il faut cesser l'administration de RIABNI et envisager d'arrêter ou de réduire toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur concomitants.

Le risque absolu de LEMP pour les patients sous RIABNI ne peut être estimé avec précision. En outre, les facteurs pouvant augmenter le risque de contracter la LEMP n'ont pas été déterminés. Il n'existe aucune intervention réputée pouvant prévenir ou traiter adéquatement la LEMP. On ignore si un dépistage précoce de la LEMP et l'arrêt de l'administration de RIABNI atténueraient la maladie. La relation entre le risque de LEMP et la durée du traitement n'a pas été élucidée.

### **Peau**

On a signalé des cas isolés, parfois mortels, de réactions cutané-muqueuses graves, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de dermatite lichénoïde, de dermatite vésicobulleuse, d'épidermolyse bulleuse toxique et de pemphigus paranéoplasique. Ces réactions sont survenues entre quelques jours et plusieurs mois après la prise de rituximab. Les personnes qui présentent une réaction cutané-muqueuse grave doivent suspendre leur traitement par RIABNI et consulter immédiatement un médecin. En cas de réaction cutané-muqueuse grave, il faut mettre fin au traitement de façon permanente si l'on soupçonne une corrélation avec le traitement par RIABNI. Une biopsie cutanée peut aider à établir le diagnostic et à orienter le traitement subséquent.

### **POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (GPA, AUSSI APPELÉE GRANULOMATOSE DE WEGENER) ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE (PAM)**

#### **Manifestations liées à la perfusion**

La perfusion de rituximab est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines ou d'autres médiateurs chimiques. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication comprenant un antipyrétique et un antihistaminique (p. ex., acétaminophène et diphénhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RIABNI. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication par des glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de RIABNI, afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions liées à la perfusion (voir les sections **8, EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde** et **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Polyarthrite rhumatoïde**).

Chez les patients atteints de GPA/PAM, le rituximab a été administré en association avec de fortes doses de glucocorticoïdes intraveineux (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Granulomatose avec polyangéite [GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener] et polyangéite microscopique [PAM]**), ce qui aurait réduit l'incidence et l'intensité de telles manifestations. Lors de l'étude clinique sur la GPA ou la PAM, les réactions à la perfusion étaient définies comme toute manifestation survenant dans la population admissible à l'analyse d'innocuité au cours des 24 heures suivant la perfusion et considérée par les investigateurs comme étant liée à la perfusion. Parmi les 99 patients recevant le rituximab, 12 % ont éprouvé au moins une réaction liée à la perfusion. Toutes étaient de grade 1 ou 2 selon les critères de toxicité courants (CTC). Les réactions les plus fréquentes comprenaient le syndrome de libération de cytokines, les bouffées vasomotrices, l'irritation de la gorge et les tremblements.

Le rituximab a causé des réactions graves liées à la perfusion. Dans des rapports non sollicités, des réactions mortelles à la perfusion ont été signalées, quoique très rarement, chez des patients atteints de maladies auto-immunes et d'autres maladies concomitantes (p. ex., fibrose pulmonaire et lupus érythémateux disséminé). Il est possible que ces maladies concomitantes aient pu contribuer à l'issue fatale (voir la section 7, **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique**).

Des réactions graves liées à la perfusion, dont l'issue a été mortelle, ont été signalées depuis la commercialisation du produit (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde, Effets indésirables observés après la mise en marché**). Il est possible que des maladies concomitantes aient contribué à une telle issue. Les patients atteints d'une cardiopathie préexistante ou ayant des antécédents de réactions cardiorespiratoires néfastes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Au cours des études cliniques, 10 patients sur 990 (1 %) qui avaient reçu une première perfusion de rituximab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont présenté une réaction grave liée à la perfusion, quelle que soit la dose administrée. De ces 10 patients, 4 n'avaient pas reçu de prémédication par des stéroïdes i.v. Aucune réaction liée à la perfusion n'a eu d'issue fatale dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde. La plupart des manifestations liées à la perfusion signalées étaient légères ou modérées. Les céphalées, le prurit, l'irritation de la gorge, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'hypertension et la pyrexie constituaient les symptômes les plus courants. Généralement, la proportion de patients éprouvant une réaction liée à la perfusion était plus forte après la première perfusion qu'après la seconde perfusion, quelle que soit la multiplicité du traitement. En outre, les perfusions subséquentes de rituximab étaient mieux tolérées que la perfusion initiale. Moins de 1 % des patients ont éprouvé des réactions graves liées à la perfusion; dans la plupart des cas, de telles réactions étaient signalées lors de la première perfusion du premier traitement (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde**). Les réactions à la perfusion signalées avec le rituximab sont habituellement réversibles lorsqu'on réduit la vitesse de perfusion ou interrompt la perfusion, et que l'on instaure un traitement symptomatique adéquat, si nécessaire. Dans la plupart des cas, une fois les symptômes disparus, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de 50 % (p. ex., en passant de 100 mg/h à 50 mg/h).

Selon la gravité des réactions à la perfusion et les interventions requises, l'administration de RIABNI sera arrêtée temporairement ou définitivement.

### **Anaphylaxie**

Des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients ayant reçu des protéines par voie intraveineuse. Il faut avoir à portée de la main pour usage immédiat des médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité (p. ex.,

épinéphrine, antihistaminiques et glucocorticoïdes) au cas où une réaction allergique surviendrait durant l'administration de RIABNI.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique.**

### **Appareil cardiovasculaire**

Puisqu'une hypotension peut survenir pendant la perfusion de RIABNI, il y a lieu d'envisager le retrait des antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion.

Une angine de poitrine, des arythmies cardiaques, telles un flutter et une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde sont survenus chez des patients traités par rituximab. Les patients qui présentent une arythmie d'importance clinique devraient faire l'objet d'une surveillance cardiaque au cours de la perfusion et lors des perfusions subséquentes. Une surveillance étroite s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque (tels qu'angine de poitrine et arythmie) (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Utilisation concomitante d'agents biologiques et d'antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) autres que le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde**

Les données d'innocuité liées à l'emploi d'agents biologiques ou d'ARMM autres que le méthotrexate chez les patients ayant subi une déplétion des cellules B périphériques à la suite d'un traitement par rituximab sont limitées. Il faut rechercher attentivement tout signe d'infection chez les patients qui reçoivent de façon concomitante un agent biologique ou un ARMM.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique.**

### **Système immunitaire**

Dans les études cliniques, la recherche d'anticorps humains anti-chimères (HACA) s'est révélée positive chez 96 des 1039 patients (9,2 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez la majorité des patients, l'apparition de HACA n'était pas associée à une détérioration clinique ni à un risque accru de réactions lors des perfusions ultérieures. La présence de HACA pouvait être associée à une aggravation des réactions à la perfusion ou des réactions allergiques après la deuxième perfusion lors des traitements subséquents. Les manifestations pourraient inclure des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques ou un choc anaphylactique. On a aussi observé, quoique rarement, une incapacité à réduire le nombre de cellules B après l'administration de traitements répétés.

Au total, la présence de HACA a été détectée chez 23 (23 %) des 99 patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab dans les 18 premiers mois de leur traitement. On ignore l'importance clinique de la formation de HACA pour les patients traités par rituximab.

### **Immunisation**

Les médecins doivent revoir le statut vaccinal des patients et s'assurer qu'ils reçoivent, dans la mesure du possible, tous les vaccins requis conformément aux lignes directrices actuelles sur l'immunisation avant d'amorcer un traitement par RIABNI. Tous les vaccins doivent avoir été reçus au moins 4 semaines avant la première perfusion de RIABNI.

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant après un traitement par rituximab n'a pas été étudiée. L'inoculation de vaccins à virus vivant n'est donc pas recommandée pendant un traitement par RIABNI ni pendant la déplétion des cellules B périphériques.

Les patients traités par RIABNI peuvent recevoir des vaccins inertes. Toutefois, la réponse aux vaccins inertes risque d'être réduite. Lors d'une étude randomisée, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par une association de rituximab et de méthotrexate avaient un taux de réponse comparable à l'antigène de rappel du tétanos (39 % c. 42 %), mais un taux de réponse réduit au vaccin polysaccharidique antipneumococcique (43 % c. 82 % pour au moins 2 sérotypes d'anticorps pneumococcique) et à l'antigène de cancer conjugué à l'hémocyanine de patelle (KLH) (47 % c. 93 %) lorsque les vaccins étaient administrés au moins 6 mois après le rituximab, comparativement aux patients ayant reçu le méthotrexate seulement. Si des vaccins inertes sont nécessaires pendant un traitement par RIABNI, la vaccination doit être terminée au moins 4 semaines avant le début de la prochaine administration de RIABNI.

Dans l'expérience globale des traitements multiples par rituximab au cours d'une année, les proportions de patients présentant des titres d'anticorps contre *S. pneumoniae*, le virus de la grippe, les oreillons, la rubéole, la varicelle et les toxines du tétanos étaient généralement semblables aux proportions initiales.

### **Infections**

Des infections ont été signalées chez certains patients atteints d'une hypogammaglobulinémie de longue durée (définie comme une hypogammaglobulinémie durant plus de 11 mois après exposition au rituximab).

Des infections graves peuvent survenir lors du traitement par RIABNI. Vu le mode d'action du rituximab, et comme on sait que les cellules B jouent un rôle important dans le maintien d'une réponse immunitaire normale, les patients pourraient présenter un risque accru d'infection après un traitement par RIABNI (voir la section **10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On ne doit pas administrer RIABNI chez les patients qui présentent une infection évolutive ou grave, ou une immunodépression marquée (p. ex., en présence de sida, où les taux de cellules CD4 ou CD8 sont très faibles). Les médecins doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent d'administrer RIABNI à des patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou dont l'état sous-jacent les prédispose à une infection grave (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde**). On doit évaluer sans tarder les patients qui présentent une infection à la suite d'un traitement par RIABNI et amorcer le traitement approprié.

### **Réactivation de l'hépatite B**

Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été signalés, y compris des cas mortels, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de GPA/PAM recevant du rituximab.

On doit toujours effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B avant d'amorcer le traitement par RIABNI. Les tests devraient au moins inclure un bilan viral quant au portage de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBc. Ces tests peuvent s'accompagner du dépistage d'autres marqueurs, selon les lignes directrices locales. Les patients qui ont une hépatite B évolutive ne doivent pas être traités par RIABNI. Les patients séropositifs pour le VHB devraient consulter un hépatologue avant d'entreprendre le traitement et être suivis et pris en charge conformément aux normes médicales locales pour prévenir la réactivation de l'hépatite B.

## **Leucoencéphalopathie multifocale progressive**

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive mortelle (LEMP) ont été signalés après l'emploi de rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes (y compris la polyarthrite rhumatoïde). Dans plusieurs des cas signalés, mais non tous, les patients présentaient des facteurs de risque potentiels de LEMP, notamment la maladie sous-jacente et le traitement immunosuppresseur ou la chimiothérapie à long terme. Des cas de LEMP ont également été signalés chez des patients atteints de maladies auto-immunes qui n'étaient pas traités par rituximab.

Il faut conseiller aux patients traités par RIABNI de signaler à leur médecin tout nouveau signe ou symptôme neurologique. Les médecins qui traitent des patients atteints de maladies auto-immunes doivent être sensibilisés à tout nouveau signe ou symptôme évoquant la LEMP afin d'envisager un diagnostic différentiel de LEMP chez les patients qui signalent l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques. Si la situation clinique l'exige, il faut envisager la consultation d'un neurologue. La LEMP se manifeste par divers symptômes qui progressent au fil des jours ou des semaines. Il s'agit notamment d'une faiblesse croissante dans un côté du corps, d'une maladresse des membres, de troubles visuels, de changements de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant de la confusion et des changements de personnalité. Il convient d'interrompre immédiatement le traitement par RIABNI dès les premiers signes ou symptômes évoquant la LEMP et de faire une évaluation du cerveau à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comportant ou non un produit de contraste dérivé du gadolinium, selon la situation clinique. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de LEMP par la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien. En présence de LEMP confirmée, il faut cesser l'administration de RIABNI et envisager d'arrêter ou de réduire toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur concomitants.

Le risque absolu de LEMP pour les patients sous RIABNI ne peut être estimé avec précision. En outre, les facteurs pouvant augmenter le risque de contracter la LEMP n'ont pas été déterminés. Il n'existe aucune intervention réputée pouvant prévenir ou traiter adéquatement la LEMP. On ignore si un dépistage précoce de la LEMP et l'arrêt de l'administration de RIABNI atténueraient la maladie. La relation entre le risque de LEMP et la durée du traitement n'a pas été élucidée.

## **Peau**

De graves réactions cutanées, parfois mortelles, dont des cas d'épidermolyse bulleuse toxique et de syndrome de Stevens-Johnson, ont été observées. En cas de réaction cutanée grave, il faut mettre fin au traitement de façon permanente si l'on soupçonne une corrélation avec le traitement par RIABNI.

## **Utilisation chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans réponse inadéquate préalable aux anti-TNF**

Un rapport favorable risques-bienfaits n'a pas été établi chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la réponse aux ARMM non biologiques a été inadéquate ni chez les patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate. L'emploi de RIABNI chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui n'ont pas obtenu préalablement une réponse inadéquate à un ou à plusieurs anti-TNF n'est pas recommandé.

## **Réadministration du traitement chez des patients atteints de GPA ou de PAM**

L'innocuité et l'efficacité de la réadministration du traitement par rituximab n'ont pas été établies.

L'efficacité et l'innocuité du rituximab dans le traitement des maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde et la GPA/PAM n'ont pas été établies.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'IgG traverse la barrière placentaire. Les études de toxicité développementale portant sur la reproduction de macaques de Buffon n'ont pas révélé *in utero* de signes d'embryotoxicité. On a noté, chez les nouveau-nés des guenons exposées au rituximab, une déplétion des cellules B durant la période postnatale. Cependant, aucune étude clinique chez l'humain n'a évalué spécifiquement le taux de cellules B chez les nouveau-nés de mères exposées au rituximab. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes; cependant, une déplétion transitoire des cellules B et une lymphopénie ont été signalées chez certains nouveau-nés de mères exposées au rituximab pendant leur grossesse. C'est pourquoi on ne doit administrer RIABNI à une femme enceinte que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles. Les femmes capables de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par RIABNI et pendant une période maximale de 12 mois après la fin de ce traitement.

Le risque de transmission par la mère d'une infection récemment acquise ou réactivée en raison de l'emploi de RIABNI est également à envisager si RIABNI est prescrit à une femme enceinte.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si le rituximab passe dans le lait maternel. Puisque l'IgG humaine est excrétée dans le lait maternel et qu'on ne connaît pas son potentiel d'absorption et d'immunosuppression chez le nourrisson, il faut aviser les femmes de cesser l'allaitement jusqu'à ce que les concentrations de médicament circulant ne soient plus décelables (voir la section **10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du rituximab chez les enfants n'ont pas été établies.

On a observé des cas d'hypogammaglobulinémie chez des enfants traités par rituximab; certains de ces cas étaient graves et ont nécessité un traitement de substitution par immunoglobulines de longue durée.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (> 65 ans). Dans les études cliniques portant sur le lymphome diffus à grandes cellules B, aucune différence globale n'a été observée quant à l'efficacité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Toutefois, les sujets plus âgés présentaient un risque plus élevé de manifestations indésirables cardiaques, notamment d'arythmies supraventriculaires. Les manifestations indésirables graves d'origine pulmonaire (p. ex., pneumonie et pneumonite) ont été également plus fréquentes chez les personnes âgées.

Dans les études cliniques portant sur le lymphome de faible grade ou folliculaire, aucune différence globale n'a été observée entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité et à l'innocuité du rituximab.

Dans l'étude menée auprès de patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités, la fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 augmentait généralement avec l'âge chez les sujets âgés de plus de 65 ans, et elles étaient plus nombreuses dans le groupe R-FC que dans le groupe recevant le schéma FC seul. Il en était de même pour les manifestations indésirables graves (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES**). L'effet de l'ajout du rituximab à l'association FC semblait plus prononcé chez les sujets plus jeunes. Étant donné la petite taille du sous-groupe de sujets

âgés de plus de 70 ans (FC : n = 25, R-FC : n = 33), rien de concluant ne peut être déduit quant à l'effet du rituximab dans cette catégorie d'âge (voir la section **17, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Les résultats relatifs à l'innocuité étaient semblables dans l'essai BO17072 mené auprès de patients atteints de LLC ayant reçu un traitement préalable. La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des manifestations indésirables graves augmentait généralement avec l'âge dans les deux groupes de l'étude, ces réactions étant plus nombreuses dans le groupe R-FC que dans le groupe FC. Cela dit, l'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 était semblable chez les patients de plus de 70 ans, tant dans le groupe R-FC que dans le groupe FC (voir la section **17, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence, la gravité et le type d'effets indésirables signalés chez les patients plus âgés et les patients plus jeunes ont été semblables.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les profils des effets indésirables des médicaments signalés dans le cadre des études cliniques qui ont comparé RIABNI et le médicament biologique de référence, Rituxan, se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

### **8.1 Aperçu des effets indésirables – hémato-oncologie**

On a mené des essais cliniques auprès de patients porteurs de divers troubles hématologiques cancéreux ou bénins traités par rituximab, surtout en association avec une chimiothérapie. Pour l'ensemble des indications en hématologie, les effets indésirables graves observés le plus souvent étaient les suivants :

- infections bactériennes, infections virales, bronchite
- neutropénie, leucopénie, neutropénie fébrile, thrombopénie
- réactions à la perfusion, œdème de Quincke

La plupart des réactions graves liées à la perfusion se sont produites au cours de la première perfusion de rituximab.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

## **EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES EN HÉMATO-ONCOLOGIE**

Les tableaux qui suivent résument la fréquence des effets indésirables signalés pendant un traitement par rituximab, seul ou en association avec une chimiothérapie, et provenant des données d'études cliniques. Ces effets indésirables sont survenus dans des études comportant un seul groupe de traitement ou ont présenté une différence d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin dans au moins l'un des principaux essais cliniques randomisés. Les effets indésirables sont répertoriés dans l'une des catégories des tableaux ci-dessous en fonction de l'incidence la plus

élevée notée dans l'un des principaux essais cliniques. Pour chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont énumérés en ordre décroissant de gravité. Les fréquences correspondent aux définitions suivantes : effet indésirable très fréquent ( $\geq 1/10$ ), effet indésirable fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et effet indésirable peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ).

### Rituximab en monothérapie / traitement d'entretien

Les effets indésirables qui figurent dans le Tableau 2 sont tirés d'études comportant un seul groupe de traitement, menées auprès de 356 patients atteints de lymphome de faible grade ou de lymphome folliculaire auxquels le rituximab a été administré toutes les semaines en monothérapie afin de traiter, pour la première fois ou non, un lymphome non hodgkinien pendant une période maximale de 4 semaines dans la plupart des cas. Ils proviennent également des données concernant 25 patients ayant reçu des doses autres que la dose habituelle de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison de quatre doses et une dose unique allant jusqu'à 500 mg/m<sup>2</sup> dans le cadre d'une étude de phase I. Le tableau comprend aussi les effets indésirables notés chez 671 patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant reçu du rituximab comme traitement d'entretien pendant un maximum de 2 ans après avoir bien répondu à un traitement d'induction par le protocole CHOP, R-CHOP, R-CVP ou R-FCM (voir la section 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** pour plus de détails). Les effets indésirables ont été signalés pendant une période maximale de 12 mois après la monothérapie et d'un mois après le traitement d'entretien par rituximab.

**Tableau 2. Résumé des effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un lymphome de faible grade ou d'un lymphome folliculaire ayant reçu du rituximab en monothérapie (n = 356) ou en traitement d'entretien (n = 166) dans des essais cliniques**

Classification par appareil, système ou organe	Très fréquents ( $\geq 10\%$ )	Fréquents ( $\geq 1\%$ à $< 10\%$ )	Peu fréquents ( $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ )
<b>Infections et infestations</b>	infections bactériennes, infections virales	Sepsie, *pneumonie, *infection fébrile, *zona, *infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections de cause non déterminée	
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	neutropénie, leucopénie	anémie, thrombopénie	troubles de la coagulation, anémie aplasique transitoire, anémie hémolytique, adénopathie
<b>Troubles du système immunitaire</b>	œdème de Quincke	hypersensibilité	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		hyperglycémie, amaigrissement, œdème périphérique, œdème facial, hausse de la LDH, hypocalcémie	
<b>Troubles psychiatriques</b>			dépression, nervosité
<b>Troubles du système nerveux</b>		paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, étourdissements, anxiété	dysgueusie

**Tableau 2. Résumé des effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un lymphome de faible grade ou d'un lymphome folliculaire ayant reçu du rituximab en monothérapie (n = 356) ou en traitement d'entretien (n = 166) dans des essais cliniques**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Très fréquents (≥ 10 %)</b>	<b>Fréquents (≥ 1 % à &lt; 10 %)</b>	<b>Peu fréquents (≥ 0,1 % à &lt; 1 %)</b>
<b>Troubles oculaires</b>		dérèglement de l'appareil lacrymal, conjonctivite	
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		acouphènes, otalgie	
<b>Troubles cardiaques</b>		*infarctus du myocarde, arythmie, *fibrillation auriculaire, tachycardie, *trouble cardiaque	*insuffisance ventriculaire gauche, *tachycardie supraventriculaire, *tachycardie ventriculaire, *angine de poitrine, *ischémie myocardique, bradycardie
<b>Troubles vasculaires</b>		hypertension, hypotension orthostatique, hypotension	
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		bronchospasme, trouble respiratoire, douleur thoracique, dyspnée, toux, rhinite	asthme, bronchiolite oblitérante, trouble pulmonaire, hypoxie
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	nausées	vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation de la gorge	distension abdominale
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	prurit, éruptions cutanées	urticaire, *alopécie, transpiration abondante, sueurs nocturnes	
<b>Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os</b>		hypertonie, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur cervicale, douleur	
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	fièvre, frissons, asthénie, céphalées	douleur liée à la tumeur, bouffées vasomotrices, malaise, syndrome grippal	douleur au point de perfusion
<b>Examens</b>	réduction des taux d'IgG		

Pour chaque terme, la fréquence était fondée sur toutes les réactions, quel qu'en soit le grade (léger à grave), sauf pour les termes marqués d'un « + » pour lesquels la fréquence repose uniquement sur le dénombrement des réactions graves (grade d'au moins 3 selon les critères de toxicité courants du NCI). Seule la fréquence la plus élevée observée dans les essais a été indiquée.

## **Rituximab en monothérapie**

Les manifestations indésirables ci-dessous étaient jugées par les investigateurs comme ayant un lien certain ou inconnu avec le rituximab et ont été signalées pendant le traitement ou jusqu'à 12 mois après la fin du traitement. Les manifestations indésirables ont été cotées d'après les critères de toxicité courants du National Cancer Institute (NCI).

**Tableau 3. Résumé des manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des 356 patients atteints de LNH ayant reçu du rituximab en monothérapie lors des essais cliniques**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	N	%	N	%
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	324	91,0	63	17,7
<b>Sang et système lymphatique</b>				
Leucopénie	44	12,4	10	2,8
Neutropénie	40	11,2	15	4,2
Thrombopénie	34	9,6	6	1,7
Anémie	13	3,7	4	1,1
<b>Organisme entier</b>				
Fièvre	172	48,3	2	0,6
Frissons	113	31,7	8	2,2
Asthénie	64	18,0	1	0,3
Céphalées	45	12,6	2	0,6
Irritation de la gorge	27	7,6	-	-
Douleur abdominale	25	7,0	2	0,6
Dorsalgie	16	4,5	1	0,3
Bouffées vasomotrices	15	4,2	-	-
Douleur	15	4,2	-	-
Douleur thoracique	8	2,2	-	-
Infection	7	2,0	2	0,6
Malaise	7	2,0	-	-
Douleur liée à la tumeur	6	1,7	-	-
Syndrome grippal	5	1,4	-	-
Douleur au cou	4	1,1	-	-
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Hypotension	35	9,8	3	0,8
Hypertension	16	4,5	1	0,3
Arythmie	5	1,4	2	0,6
Tachycardie	5	1,4	-	-
Hypotension orthostatique	4	1,1	-	-
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	61	17,1	1	0,3
Vomissements	24	6,7	1	0,3

**Tableau 3. Résumé des manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des 356 patients atteints de LNH ayant reçu du rituximab en monothérapie lors des essais cliniques**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	N	%	N	%
Diarrhée	15	4,2	-	-
Anorexie	10	2,8	-	-
Dyspepsie	10	2,8	-	-
Dysphagie	5	1,4	1	0,3
Stomatite	5	1,4	-	-
Constipation	4	1,1	-	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Œdème de Quincke	38	10,7	1	0,3
Hyperglycémie	19	5,3	1	0,3
Œdème périphérique	17	4,8	-	-
Hypocalcémie	8	2,2	-	-
Hausse de la lactico-déshydrogénase	8	2,2	-	-
Œdème facial	4	1,1	-	-
Amaigrissement	4	1,1	-	-
<b>Appareil locomoteur</b>				
Myalgie	29	8,1	1	0,3
Arthralgie	21	5,9	2	0,6
Hypertonie	5	1,4	-	-
Douleur	4	1,1	1	0,3
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	26	7,3	-	-
Paresthésie	9	2,5	-	-
Anxiété	8	2,2	-	-
Insomnie	8	2,2	-	-
Vasodilatation	6	1,7	-	-
Agitation	5	1,4	-	-
Hypoesthésie	5	1,4	-	-
<b>Appareil respiratoire</b>				
Bronchospasme	28	7,9	5	1,4
Rhinite	26	7,3	1	0,3
Toux accrue	18	5,1	1	0,3
Dyspnée	8	2,2	3	0,8
Pneumonie	7	2,0	1	0,3
Infection	6	1,7	1	0,3
Sinusite	6	1,7	-	-
Pharyngite	5	1,4	-	-

**Tableau 3. Résumé des manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des 356 patients atteints de LNH ayant reçu du rituximab en monothérapie lors des essais cliniques**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	N	%	N	%
Bronchite	4	1,1	-	-
Douleur thoracique	4	1,1	-	-
Trouble respiratoire	4	1,1	-	-
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Prurit	44	12,4	1	0,3
Éruptions cutanées	40	11,2	1	0,3
Urticaire	26	7,3	3	0,8
Sueurs	10	2,8	-	-
Sueurs nocturnes	10	2,8	-	-
Zona	8	2,2	1	0,3
Herpès simplex	5	1,4	1	0,3
<b>Organes des sens</b>				
Dérèglement de l'appareil lacrymal	11	3,1	-	-
Conjonctivite	5	1,4	-	-
Otalgie	4	1,1	-	-
Acouphènes	4	1,1	-	-

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les manifestations indésirables suivantes ont également été signalées : troubles de la coagulation, asthme, trouble pulmonaire, bronchiolite oblitérante, hypoxie, distension abdominale, douleur au point de perfusion, bradycardie, adénopathie, nervosité, dépression, dysgueusie.

#### **Sous-groupes**

*Patients âgés ( $\geq 65$  ans) :* L'incidence d'une manifestation indésirable quelconque et l'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 étaient similaires chez les patients âgés (N = 94) et les patients plus jeunes (N = 237; 88,3 % c. 92,0 % pour les manifestations indésirables tous grades confondus, et 16,0 % c. 18,1 % pour les manifestations indésirables de grade 3 ou 4).

*Lymphome volumineux :* L'incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients porteurs de lymphomes volumineux (N = 39) que chez les porteurs de lymphomes peu volumineux (N = 195; 25,6 % c. 15,4 %). L'incidence de manifestations indésirables tous grades confondus était similaire dans ces deux groupes (92,3 % [lymphomes volumineux] c. 89,2 % [lymphomes peu volumineux]).

*Réadministration du traitement :* Le pourcentage de patients ayant signalé une manifestation indésirable quelconque ou une manifestation indésirable de grade 3 ou 4 lors de la réadministration du traitement par rituximab (N = 60) était similaire au pourcentage observé lors de l'exposition initiale (N = 203; 95,0 % c. 89,7 % pour toute manifestation indésirable et 13,3 % c. 14,8 % pour les manifestations indésirables de grade 3 ou 4).

## Traitement d'entretien par Rituximab

### Lymphome non hodgkinien folliculaire non traité auparavant

Lors d'une étude (MO18264) sur le lymphome non hodgkinien folliculaire non traité auparavant (voir la section 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**), les données recueillies sur l'innocuité se sont limitées aux infections de grade  $\geq 2$ , aux manifestations indésirables de grade  $\geq 3$  et aux manifestations indésirables graves (voir le Tableau 4).

**Tableau 4. Résumé des manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1\%$  des patients ayant reçu du rituximab comme traitement d'entretien lors de l'étude MO18264**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Observation</b> <b>N = 508</b> <b>n (%)</b>	<b>Rituximab</b> <b>N = 501</b> <b>n (%)</b>
<b>Ensemble des effets indésirables</b>	179 (35,2)	263 (52,5)
<b>Infections et infestations</b>	114 (22,4)	184 (36,7)
Bronchite	24 (4,7)	47 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (2,2)	26 (5,2)
Sinusite	8 (1,6)	19 (3,8)
Infection	10 (2,0)	12 (2,4)
Rhinopharyngite	14 (2,8)	8 (1,6)
Infection des voies urinaires	8 (1,6)	13 (2,6)
Herpès buccal	2 (0,4)	10 (2,0)
Rhinite	2 (0,4)	10 (2,0)
Infection pulmonaire	4 (0,8)	7 (1,4)
Pharyngite	4 (0,8)	7 (1,4)
Pneumonie	4 (0,8)	7 (1,4)
Infection des voies respiratoires	3 (0,8)	8 (1,6)
Infection virale	3 (0,6)	5 (1,0)
Otite	1 (0,2)	5 (1,0)
Gastro-entérite	1 (0,2)	5 (1,0)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	7 (1,4)	26 (5,2)
Neutropénie	5 (1,0)	19 (3,8)
Leucopénie	1 (0,2)	8 (1,6)
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)</b>	19 (3,7)	22 (4,4)
Carcinome basocellulaire	4 (0,8)	5 (1,0)

**Manifestations indésirables peu fréquentes (< 1 %) signalées lors de l'essai clinique MO18264 (et non mentionnées dans la section sur les manifestations indésirables en hémato-oncologie)**

**Infections et infestations** : infection des voies urinaires à *Escherichia*, infection à herpèsvirus, cystite, folliculite, infection à *Hæmophilus*, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection cutanée, amygdalite aiguë, infection liée au cathéter, cellulite, infection par la tubulure centrale, paronychie, pyélonéphrite, candidose cutanée, infection staphylococcique, pharyngite virale, abcès aux extrémités, appendicite, ascariodose, bronchopneumonie, infection à *Campylobacter*, infection intestinale à *Campylobacter*, cystite à *Escherichia*, infection liée au dispositif médical, endocardite, mycose cutanée, infection gastrique, infection gastro-intestinale, infection à *Helicobacter*, herpès ophtalmique, impétigo, exacerbation infectieuse de maladie obstructive chronique des voies respiratoires, infection à *Klebsiella*, laryngite, infection des voies respiratoires inférieures, maladie de Lyme, méningite, infection à *Moraxella*, infection mycobactérienne, mycose buccale, coqueluche, abcès postopératoire, infection de plaie postopératoire, tuberculose pulmonaire, roséole, salmonellose, infection à *Serratia*, infection bactérienne cutanée, bactériémie staphylococcique, infection cutanée staphylococcique, bactériémie streptococcique, eczéma marginé, pied d'athlète, trachéite, infection des voies aérodigestives supérieures, vaginite bactérienne, candidose vulvovaginale, mycose vulvovaginale.

**Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)** : cancer du côlon, maladie de Bowen, cancer du sein, syndrome du nævus dysplasique, cancer de la prostate, leucémie myéloïde aiguë, adénocarcinome, hypergammaglobulinémie bénigne monoclonale, lipome, adénocarcinome pulmonaire, méningiome de stade indéterminé, tumeur de la prostate, carcinome cutané neuroendocrinien, cancer de la peau, papillome cutané, carcinome épidermoïde cutané.

**Troubles du système nerveux** : syndrome du canal carpien, convulsions, accident ischémique transitoire, aphasie, paralysie faciale, maladie de Parkinson, hémorragie sous-arachnoïdienne.

**Troubles cardiaques** : valvulopathie aortique, arrêt cardiaque, myocardiopathie congestive, extrasystoles ventriculaires.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : douleur oropharyngée, dyspnée, apnée du sommeil, hémorragie pulmonaire, rhinorrhée.

**Troubles gastro-intestinaux** : occlusion intestinale, hernie abdominale, hernie inguinale, hernie ombilicale, polypes du côlon, gastro-œsophagite, perforation jéjunale, hypertrophie de la glande parotide, sigmoïdite.

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif** : arthralgie, protrusion du disque intervertébral, syndrome de Thibierge et Weissenbach.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration** : hyperthermie.

**Troubles psychiatriques** : dépression, tentative de suicide, trouble anxieux, crise de panique.

**Troubles oculaires** : conjonctivite, glaucome, maculopathie.

**Examens** : baisse du nombre de neutrophiles, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de la gammaglutamyltransférase.

**Troubles vasculaires** : thrombophlébite, thrombose de la veine cave.

**Troubles rénaux et urinaires** : hydronéphrose.

**Tableau 5. Résumé des manifestations indésirables de grades 3 à 5 en fonction du groupe d'âge (population de l'analyse de l'innocuité du traitement d'entretien) lors de l'étude MO18264**

Groupe d'âge	Observation N = 508 n (%)	Rituximab N = 501 n (%)
<b>&lt; 65 ans</b>	n = 387	n = 379
Total ayant subi au moins une manifestation indésirable de grade 3/4	54 (13,9)	84 (22,2)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3/4	2 (0,5)	16 (4,2)
Total ayant subi une manifestation indésirable de grade 5	1 (0,2)	2 (0,5)
Total ayant subi une infection ou infestation de grade 5	-	-*
<b>65 à 74 ans inclusivement</b>	n = 97	n = 99
Total ayant subi au moins une manifestation indésirable de grade 3/4	18 (18,6)	24 (24,2)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3/4	2 (2,1)	4 (4,0)
Total ayant subi une manifestation indésirable de grade 5	1 (1,0)	-
Total ayant subi une infection ou infestation de grade 5	-	-
<b>≥ 75 ans</b>	n = 24	n = 23
Total ayant subi au moins une manifestation indésirable de grade 3/4	9 (37,5)	6 (26,1)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3/4	1 (4,2)	2 (8,7)
Total ayant subi une manifestation indésirable de grade 5	-	1 (4,3)
Total ayant subi une infection ou infestation de grade 5	-	-

Les pourcentages sont calculés à partir du nombre (n) correspondant.

\* Un patient a succombé à une hépatite B fulminante (classée parmi les manifestations indésirables hépatobiliaires plutôt que parmi les infections et infestations).

L'interprétation des résultats du traitement d'entretien par rituximab dans le sous-groupe des patients de plus de 75 ans commande la prudence, vu le faible nombre de sujets concernés.

### **Lymphome non hodgkinien folliculaire réfractaire/récidivant**

Les données ci-dessous proviennent d'un essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire réfractaire ou récidivant. À la première phase de l'essai, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou par l'association de rituximab et du protocole CHOP (R-CHOP). Les patients qui ont répondu au traitement d'induction par CHOP ou R-CHOP ont ensuite été randomisés dans la seconde phase de l'essai pour recevoir un traitement d'entretien par rituximab ou ne recevoir aucun traitement (groupe en observation).

Dans la phase du traitement d'induction, un total de 462 patients (228 sous protocole CHOP et 234 sous l'association R-CHOP) ont été pris en compte dans les analyses de l'innocuité des deux schémas d'induction.

**Tableau 6. Phase d'induction : résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères de toxicité courants du NCIC signalées chez  $\geq 1$  % des 462 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence N (%)	
	CHOP	R-CHOP
	152 (67)	185 (79)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Neutropénie*	108 (47)	129 (55)
Leucopénie	106 (46)	111 (47)
Thrombopénie	18 (8)	17 (7)
Neutropénie fébrile*	8 (4)	14 (6)
Hématotoxicité	12 (5)	9 (4)
Anémie	5 (2)	6 (3)
Lymphopénie	3 (1)	2 (< 1)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Trouble cardiaque	6 (3)	2 (< 1)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées*	9 (4)	13 (6)
Vomissements	8 (4)	7 (3)
Diarrhée	5 (2)	6 (3)
Douleur abdominale	6 (3)	4 (2)
Constipation*	1 (< 1)	7 (3)
Stomatite*	1 (< 1)	4 (2)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	10 (4)	5 (2)
Pyrexie	6 (3)	7 (3)
Douleur	1 (<1)	3 (1)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité*	-	10 (4)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection neutropénique	18 (8)	15 (6)
Sepsie	5 (2)	3 (1)
Infection des voies urinaires	4 (2)	3 (1)
Pneumonie	-	3 (1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	5 (2)	4 (2)

**Tableau 6. Phase d'induction : résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères de toxicité courants du NCIC signalées chez  $\geq 1$  % des 462 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence N (%)	
	CHOP	R-CHOP
	152 (67)	185 (79)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie*	1 (< 1)	4 (2)
Douleur aux extrémités	3 (1)	-
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Troubles sensoriels	4 (2)	7 (3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée	6 (3)	3 (1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie*	15 (7)	30 (13)
Trouble cutané*	2 (< 1)	4 (2)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Thrombose veineuse profonde	3 (1)	2 (< 1)

\* Manifestations indésirables signalées à une incidence plus élevée (différence  $\geq 2$  %) dans le groupe R-CHOP que dans le groupe CHOP et pouvant donc être associées au rituximab.

Au total, 333 patients (167 en observation, 166 sous rituximab) ont été inclus dans les analyses d'innocuité de la phase d'entretien de l'étude. Le traitement d'entretien par rituximab consistait en une perfusion unique de rituximab à raison de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée tous les 3 mois sur une période maximale de 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

**Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des manifestations indésirables selon les critères de toxicité courants du NCIC (grades 1 à 4 et grades 3 ou 4) signalées chez  $\geq 1\%$  des 333 patients des deux groupes de traitement (observation ou rituximab en traitement d'entretien)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)
Nombre total de patients ayant présenté au moins une manifestation indésirable	138 (83)	41 (25)	151 (91)	64 (39)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Leucopénie* #	37 (22)	4 (2)	50 (30)	9 (5)
Neutropénie* #	22 (13)	8 (5)	40 (24)	18 (11)
Thrombopénie	23 (14)	2 (1)	20 (12)	1 (< 1)
Hématotoxicité	4 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (1)
Lymphopénie	2 (1)	-	2 (1)	-
<b>Troubles cardiaques</b>				
Trouble cardiaque #	9 (5)	4 (2)	10 (6)	6 (4)
Palpitations*	-	-	3 (2)	-
Angine de poitrine	2 (1)	2 (1)	-	-
Arythmie	-	-	2 (1)	-
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Baisse de l'acuité auditive	1 (< 1)	-	2 (1)	-
<b>Troubles oculaires</b>				
Conjonctivite*	-	-	3 (2)	-
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée *	14 (8)	2 (1)	17 (10)	2 (1)
Douleur abdominale*	11 (7)	-	17 (10)	-
Nausées	14 (8)	-	14 (8)	-
Stomatite*	2 (1)	-	14 (8)	-
Dyspepsie	6 (4)	-	8 (5)	-
Vomissements*	4 (2)	-	9 (5)	-
Constipation*	2 (1)	-	8 (5)	-
Douleur abdominale haute	3 (2)	-	4 (2)	-
Distension abdominale	3 (2)	-	2 (1)	-
Sécheresse buccale	3 (2)	-	2 (1)	-
Œsophagite par reflux	3 (2)	-	-	-
Ulcère gastrique	2 (1)	-	-	-
Ulcère gastro-duodéal	-	-	2 (1)	-
Occlusion intestinale	-	-	2 (1)	2 (1)

**Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des manifestations indésirables selon les critères de toxicité courants du NCIC (grades 1 à 4 et grades 3 ou 4) signalées chez  $\geq 1$  % des 333 patients des deux groupes de traitement (observation ou rituximab en traitement d'entretien)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Asthénie*	43 (26)	4 (2)	50 (30)	1 (< 1)
Pyrexie*	6 (4)	1 (< 1)	12 (7)	2 (1)
Syndrome pseudo-grippal*	6 (4)	-	10 (6)	-
Douleur*	2 (1)	-	7 (4)	-
Douleur thoracique	5 (3)	-	3 (2)	-
Œdème dû à une maladie cardiaque	3 (2)	-	4 (2)	-
Œdème périphérique	3 (2)	-	3 (2)	-
Frissons*	-	-	5 (3)	-
Malaise thoracique	1 (< 1)	-	2 (1)	-
<b>Trouble du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité*	1 (< 1)	-	12 (7)	-
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite*	5 (3)	-	14 (8)	-
Infection des voies respiratoires supérieures*	4 (2)	-	13 (8)	-
Sinusite*	2 (1)	-	10 (6)	-
Zona*	4 (2)	-	7 (4)	2 (1)
Bronchite	6 (4)	-	4 (2)	-
Infection des voies respiratoires inférieures*	2 (1)	-	7 (4)	-
Infection des voies urinaires	4 (2)	-	5 (3)	-
Herpès simplex*	2 (1)	-	6 (4)	-
Grippe	3 (2)	-	5 (3)	-
Pharyngite*	1 (< 1)	-	6 (4)	-
Pneumonie*	2 (1)	1 (< 1)	5 (3)	4 (2)
Infection des voies respiratoires*	-	-	7 (4)	3 (2)
Candidose	1 (< 1)	-	3 (2)	-
Gastro-entérite	2 (1)	-	2 (1)	-
Infection pulmonaire	1 (< 1)	-	3 (2)	-
Rhinite	1 (< 1)	-	3 (2)	-
Cystite	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Diverticulite	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Otite	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Infection de l'œil*	-	-	3 (2)	-
Infection localisée	1 (< 1)	-	2 (1)	-

**Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des manifestations indésirables selon les critères de toxicité courants du NCIC (grades 1 à 4 et grades 3 ou 4) signalées chez  $\geq 1\%$  des 333 patients des deux groupes de traitement (observation ou rituximab en traitement d'entretien)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)
Onychomycose	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Candidose vaginale	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Infection virale*	-	-	3 (2)	-
Cellulite	2 (1)	-	-	-
Infection fébrile	-	-	2 (1)	2 (1)
Infection	2 (1)	-	-	-
Otite externe	-	-	2 (1)	-
<b>Examens</b>				
Amaigrissement	6 (4)	-	8 (5)	-
Gain pondéral*	3 (2)	-	7 (4)	-
Hausse de la lactico-déshydrogénase sanguine	1 (< 1)	-	3 (2)	-
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	-	-	2 (1)	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Anorexie	8 (5)	-	5 (3)	-
Hyperglycémie	3 (2)	-	2 (1)	-
Hypokaliémie	2 (1)	-	1 (< 1)	-
Diabète sucré	2 (1)	-	-	-
Goutte	-	-	2 (1)	-
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie*	13 (8)	-	20 (12)	-
Myalgie*	12 (7)	-	17 (10)	-
Dorsalgie	8 (5)	-	12 (7)	-
Douleur aux extrémités*	2 (1)	-	11 (7)	-
Douleur aux os	5 (3)	-	7 (4)	-
Douleur aux épaules	2 (1)	-	5 (3)	-
Douleur à l'aîne	2 (1)	-	4 (2)	-
Douleur musculo-squelettique	3 (2)	-	1 (< 1)	-
Douleur au cou	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Douleur au flanc	-	-	2 (1)	-
Spasmes musculaires	-	-	2 (1)	-
Faiblesse musculaire	-	-	2 (1)	-

**Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des manifestations indésirables selon les critères de toxicité courants du NCIC (grades 1 à 4 et grades 3 ou 4) signalées chez  $\geq 1\%$  des 333 patients des deux groupes de traitement (observation ou rituximab en traitement d'entretien)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)</b>				
Douleur liée au cancer	1 (< 1)	-	2 (1)	-
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Troubles sensoriels	40 (24)	2 (1)	38 (23)	3 (2)
Céphalées	8 (5)	-	9 (5)	-
Étourdissements	6 (4)	-	3 (2)	-
Insomnie	5 (3)	-	4 (2)	-
Dysgueusie	2 (1)	-	1 (< 1)	-
Vertige	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Syncope	2 (1)	-	-	-
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	6 (4)	-	6 (4)	-
Dépression	4 (2)	-	4 (2)	-
Altération de l'humeur	1 (< 1)	-	2 (1)	-
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Dysurie	3 (2)	-	4 (2)	-
Pollakisurie	1 (< 1)	-	4 (2)	-
Néphrolithiase	2 (1)	-	1 (< 1)	-
Nycturie	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Hématurie	-	-	2 (1)	-
Coliques rénales	-	-	2 (1)	-
Incontinence urinaire	2 (1)	-	-	-
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>				
Aménorrhée	-	-	2 (1)	-
Douleur aux testicules	2 (1)	-	-	-
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux*	15 (9)	-	22 (13)	2 (1)
Dyspnée	7 (4)	-	5 (3)	-
Dyspnée d'effort	2 (1)	-	4 (2)	-
Rhinite allergique	2 (1)	-	2 (1)	-
Congestion nasale	-	-	3 (2)	-
Douleur au pharyngolarynx	-	-	3 (2)	-

**Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des manifestations indésirables selon les critères de toxicité courants du NCIC (grades 1 à 4 et grades 3 ou 4) signalées chez  $\geq 1\%$  des 333 patients des deux groupes de traitement (observation ou rituximab en traitement d'entretien)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)	Grades 1 à 4 N (%)	Grades 3 ou 4 N (%)
Trouble pulmonaire	-	-	2 (1)	-
Épanchement pleural	2 (1)	-	-	-
Douleur pleurétique	-	-	2 (1)	-
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	12 (7)	-	12 (7)	3 (2)
Éruptions cutanées	11 (7)	-	10 (6)	-
Hyperhidrose	10 (6)	2 (1)	7 (4)	-
Sueurs nocturnes	10 (6)	-	6 (4)	-
Prurit	6 (4)	-	6 (4)	-
Trouble cutané	4 (2)	-	3 (2)	-
Éruptions prurigineuses	3 (2)	-	3 (2)	-
Trouble unguéal	2 (1)	-	2 (1)	-
Dermatite	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Psoriasis	3 (2)	-	-	-
Éruptions érythémateuses	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Œdème périorbitaire	2 (1)	-	-	-
<b>Troubles vasculaires</b>				
Bouffées vasomotrices*	3 (2)	-	7 (4)	-
Hémorragie	3 (2)	-	3 (2)	-
Hypertension	3 (2)	2 (1)	3 (2)	3 (2)
Lymphœdème	-	-	2 (1)	-

\* Manifestations indésirables (grades 1 à 4) signalées à une incidence plus élevée (différence  $\geq 2\%$ ) dans le groupe recevant du rituximab en traitement d'entretien que dans le groupe en observation et pouvant donc être associées au rituximab.

# Manifestations indésirables (grades 3 ou 4) signalées à une incidence plus élevée (différence  $\geq 2\%$ ) dans le groupe recevant du rituximab en traitement d'entretien que dans le groupe en observation et pouvant donc être associées au rituximab.

### **Rituximab en association avec une chimiothérapie dans le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique**

Les effets indésirables figurant dans le tableau ci-dessous ont été observés chez des patients recevant du rituximab dans des essais cliniques contrôlés, en plus des réactions notées pendant la monothérapie ou le traitement d'entretien ou à une fréquence plus élevée : 202 patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) traités par le protocole R-CHOP; 234 patients et 162 patients atteints d'un lymphome folliculaire et traités par les protocoles R-CHOP et R-CVP, respectivement; 397 patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités auparavant et 274 patients atteints de LLC ayant été traités auparavant, auxquels le rituximab a été administré en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide (R-FC) (voir la section 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** pour plus de détails).

**Tableau 8. Résumé des effets indésirables graves observés chez des patients recevant les protocoles R-CHOP (LDGCB; N = 202), R-CHOP (lymphome folliculaire; N = 234), R-CVP (lymphome folliculaire; N = 162) et R-FC (LLC jamais traitée; N = 397; LLC déjà traitée, N = 274)**

Classification par appareil, système ou organe	Très fréquents (≥ 10%)	Fréquents (≥ 1% à < 10%)
<b>Infections et infestations</b>	bronchite	bronchite aiguë sinusite hépatite B*
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	neutropénie# neutropénie fébrile thrombopénie	pancytopénie granulocytopénie
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	alopécie	trouble cutané
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		fatigue, tremblements

\*Inclut réactivation et infection primaire; fréquence fondée sur les résultats du schéma R-FC chez les patients atteints de LLC, préalablement traités. La fréquence indiquée était fondée uniquement sur les réactions graves, définies dans les essais cliniques comme des réactions de grade ≥ 3 selon les critères de toxicité courants du NCI.

Seule la fréquence la plus élevée signalée dans les essais est indiquée.

#Neutropénie prolongée ou survenue tardivement après la fin du traitement complet par R-FC dans des cas de LLC jamais traitée, ou de LLC réfractaire/récidivante.

### Rituximab en association avec une chimiothérapie CVP

Les données qui suivent reposent sur les 321 sujets d'un essai clinique randomisé de phase III qui a comparé le rituximab en association avec un protocole CVP (R-CVP) à ce protocole seul (162 sous R-CVP, 159 sous CVP). Les différences entre les groupes de traitement relativement à la nature et à l'incidence des manifestations indésirables étaient expliquées en majeure partie par les manifestations indésirables habituellement liées à l'administration du rituximab en monothérapie.

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez ≥ 1 % des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
Manifestation indésirable		
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Neutropénie	3 (1,9)	13 (8,0)
Anémie sans autre précision (SAP)	4 (2,5)	4 (2,5)
Leucopénie SAP	-	2 (1,2)
Adénopathie	2 (1,3)	-
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	2 (1,3)	2 (1,2)
Tachycardie SAP	1 (0,6)	2 (1,2)

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez  $\geq 1$  % des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Otalgie	3 (1,9)	4 (2,5)
Acouphènes	1 (0,6)	2 (1,2)
Vertige	2 (1,3)	-
<b>Troubles oculaires</b>		
Vision trouble	4 (2,5)	5 (3,1)
Douleur oculaire	1 (0,6)	4 (2,5)
Sécheresse oculaire SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritation oculaire	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	56 (35,2)	55 (24,0)
Constipation	43 (27,0)	42 (25,9)
Douleur abdominale SAP	21 (13,2)	23 (14,2)
Vomissements SAP	25 (15,7)	19 (11,7)
Dyspepsie	16 (10,1)	23 (14,2)
Diarrhée SAP	19 (11,9)	19 (11,7)
Douleur abdominale haute	10 (6,3)	11 (6,8)
Stomatite	11 (6,9)	7 (4,3)
Douleur buccale	3 (1,9)	9 (5,6)
Distension abdominale	3 (1,9)	4 (2,5)
Malaise abdominal	2 (1,3)	4 (2,5)
Flatulence	2 (1,3)	4 (2,5)
Ulcère buccal	3 (1,9)	3 (1,9)
Ascite	3 (1,9)	1 (0,6)
Gastrite SAP	1 (0,6)	3 (1,9)
Douleur abdominale basse	2 (1,3)	1 (0,6)
Stomatite aphteuse	1 (0,6)	2 (1,2)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1 (0,6)	2 (1,2)
Hémorragie rectale	2 (1,3)	1 (0,6)
Mal de dents	2 (1,3)	1 (0,6)
Dysphagie	-	2 (1,2)
Hypoesthésie buccale	-	2 (1,2)
Selles molles	2 (1,3)	-
Ulcère de la langue	2 (1,3)	-
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	39 (24,5)	38 (23,5)
Pyrexie	14 (8,8)	21 (13,0)

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez  $\geq 1\%$  des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
Manifestation indésirable		
Asthénie	14 (8,8)	8 (4,9)
Léthargie	9 (5,7)	12 (7,4)
Syndrome pseudo-grippal	7 (4,4)	13 (8,0)
Raideur	3 (1,9)	16 (9,9)
Douleur SAP	5 (3,1)	12 (7,4)
Douleur thoracique	5 (3,1)	11 (6,8)
Oppression thoracique	2 (1,3)	11 (6,8)
Œdème périphérique	8 (5,0)	5 (3,1)
Inflammation des muqueuses SAP	4 (2,5)	5 (3,1)
Douleur à l'aisselle	4 (2,5)	-
Bouffées vasomotrices	1 (0,6)	2 (1,2)
Malaise	1 (0,6)	2 (1,2)
Malaise thoracique	-	2 (1,2)
Hyperpyrexie	-	2 (1,2)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité SAP	1 (0,6)	5 (3,1)
Allergies saisonnières	1 (0,6)	2 (1,2)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	11 (6,9)	15 (9,3)
Infection des voies respiratoires supérieures SAP	9 (5,7)	4 (2,5)
Infection des voies urinaires SAP	6 (3,8)	6 (3,7)
Herpès simplex	4 (2,5)	4 (2,5)
Pneumonie SAP	2 (1,3)	6 (3,7)
Infection des voies respiratoires inférieures SAP	1 (0,6)	6 (3,7)
Grippe	4 (2,5)	2 (1,2)
Pharyngite	3 (1,9)	1 (0,6)
Infection virale SAP	-	4 (2,5)
Gastro-entérite virale SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Zona	2 (1,3)	1 (0,6)
Candidose buccale	1 (0,6)	2 (1,2)
Abcès dentaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Infection SAP	-	2 (1,2)
Sepsie neutropénique	2 (1,3)	-
Infection des voies respiratoires SAP	-	2 (1,2)
Sinusite SAP	2 (1,3)	-

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez  $\geq 1$  % des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe Manifestation indésirable	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
<b>Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions</b>		
Excoriation	3 (1,9)	1 (0,6)
Entorse	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Examens</b>		
Gain pondéral	2 (1,3)	6 (3,7)
Amaigrissement	4 (2,5)	3 (1,9)
Hausse de la glycémie	2 (1,3)	-
Hausse de la lactico-déshydrogénase sanguine	2 (1,3)	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	5 (3,1)	2 (1,2)
Augmentation de l'appétit SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Hyperglycémie SAP	-	2 (1,2)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	16 (10,1)	13 (8,0)
Arthralgie	11 (6,9)	14 (8,6)
Douleur aux extrémités	9 (5,7)	10 (6,2)
Myalgie	7 (4,4)	9 (5,6)
Crampe musculaire	3 (1,9)	10 (6,2)
Douleur aux os	5 (3,1)	5 (3,1)
Douleur à l'aîne	5 (3,1)	2 (1,2)
Douleur à la mâchoire	3 (1,9)	4 (2,5)
Douleur au cou	6 (3,8)	-
Douleur à la paroi thoracique	2 (1,3)	3 (1,9)
Enflure des articulations	3 (1,9)	2 (1,2)
Douleur aux fesses	2 (1,3)	-
Douleur faciale	-	2 (1,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	30 (18,9)	29 (17,9)
Neuropathie périphérique SAP	25 (15,7)	30 (18,5)
Paresthésie	25 (15,7)	28 (17,3)
Hypoesthésie	11 (6,9)	14 (8,6)
Étourdissements	13 (8,2)	9 (5,6)
Dysgueusie	8 (5,0)	11 (6,8)
Neuropathie périphérique sensorielle	5 (3,1)	1 (0,6)
Polyneuropathie SAP	3 (1,9)	2 (1,2)
Neuropathie SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Parosmie	4 (2,5)	-

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez  $\geq 1$  % des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
Manifestation indésirable		
Dysphonie	2 (1,3)	1 (0,6)
Hyperesthésie	1 (0,6)	2 (1,2)
Paresthésie buccale	-	3 (1,9)
Tremblements	1 (0,6)	2 (1,2)
Sensation de brûlure SAP	-	2 (1,2)
Céphalées sinusales	2 (1,3)	-
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	16 (10,1)	20 (12,3)
Dépression	7 (4,4)	4 (2,5)
Anxiété	4 (2,5)	3 (1,9)
Altération de l'humeur SAP	1 (0,6)	3 (1,9)
Trouble du sommeil SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritabilité	-	2 (1,2)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Dysurie	4 (2,5)	2 (1,2)
Pollakiurie	2 (1,3)	4 (2,5)
Mictions urgentes	2 (1,3)	3 (1,9)
Cystite SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Hématurie	-	2 (1,2)
Insuffisance rénale aiguë	-	2 (1,2)
Rétention urinaire	-	2 (1,2)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>		
Douleur aux seins	1 (0,6)	2 (1,2)
Hémorragie vaginale	2 (1,3)	1 (0,6)
Aménorrhée SAP	-	2 (1,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	8 (5,0)	25 (15,4)
Douleur au pharyngolarynx	15 (9,4)	17 (10,5)
Dyspnée	9 (5,7)	14 (8,6)
Bronchite SAP	3 (1,9)	6 (3,7)
Congestion nasale	3 (1,9)	4 (2,5)
Irritation de la gorge	-	6 (3,7)
Asthme SAP	3 (1,9)	1 (0,6)
Dyspnée d'effort	3 (1,9)	1 (0,6)
Épanchement pleural	2 (1,3)	2 (1,2)
Rhinite SAP	3 (1,9)	1 (0,6)
Resserrement de la gorge	-	4 (2,5)
Bronchospasme SAP	-	3 (1,9)

**Table 9. Résumé des manifestations indésirables (toutes intensités confondues) signalées chez  $\geq 1$  % des 321 patients des deux groupes de traitement (CVP ou R-CVP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CVP N = 159 N (%)	R-CVP N = 162 N (%)
Manifestation indésirable		
Hoquet	2 (1,3)	1 (0,6)
Enrouement	2 (1,3)	1 (0,6)
Toux grasse	1 (0,6)	2 (1,2)
Congestion des voies respiratoires	1 (0,6)	2 (1,2)
Respiration sifflante	1 (0,6)	2 (1,2)
Douleur aux sinus	2 (1,3)	-
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie	21 (13,2)	22 (13,6)
Éruptions cutanées SAP	7 (4,4)	22 (13,6)
Prurit	1 (0,6)	15 (9,3)
Sueurs nocturnes	8 (5,0)	5 (3,1)
Sueurs excessives	5 (3,1)	6 (3,7)
Urticaire SAP	-	9 (5,6)
Érythème	-	5 (3,1)
Acné SAP	-	4 (2,5)
Sécheresse de la peau	1 (0,6)	3 (1,9)
Hypotrichose	1 (0,6)	3 (1,9)
Éruptions cutanées généralisées	2 (1,3)	2 (1,2)
Contusions	2 (1,3)	1 (0,6)
Psoriasis	2 (1,3)	1 (0,6)
Éruptions prurigineuses	1 (0,6)	2 (1,2)
Lésions cutanées SAP	-	3 (1,9)
Douleur cutanée	2 (1,3)	-
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	4 (2,5)	21 (13,0)
Hypertension SAP	3 (1,9)	8 (4,9)
Hypotension SAP	1 (0,6)	6 (3,7)
Lymphœdème SAP	2 (1,3)	-
Phlébite SAP	-	2 (1,2)

### Rituximab en association avec une chimiothérapie CHOP

Le tableau suivant indique toutes les manifestations indésirables de grades 3 et 4, y compris les infections de grade 2, qui ont été signalées chez au moins 1 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (groupe CHOP et groupe rituximab plus CHOP [R-CHOP]), au cours d'un essai clinique randomisé de phase III parmi toute la population admissible à l'analyse d'innocuité (n = 398). Les manifestations indésirables ont été cotées d'après les critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada.

**Tableau 10. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (y compris les infections de grade 2) signalées chez  $\geq 1$  % des 398 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CHOP N = 196 N (%)	R-CHOP N = 202 N (%)
<b>Manifestations indésirables de grades 3 et 4 (y compris les infections de grade 2)</b>	148 (75,5)	164 (81,2)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Neutropénie fébrile <sup>#</sup>	47 (24,0)	46 (22,8)
Neutropénie	10 (5,1)	11 (5,4)
Anémie	10 (5,1)	9 (4,5)
Pancytopénie	2 (1,0)	2 (1,0)
Thrombopénie	2 (1,0)	2 (1,0)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Insuffisance cardiaque	11 (5,6)	9 (4,5)
Fibrillation auriculaire*	1 (0,5)	5 (2,5)
Œdème pulmonaire	2 (1,0)	4 (2,0)
Tachycardie	1 (0,5)	3 (1,5)
Cardiomyopathie	3 (1,5)	-
Insuffisance ventriculaire gauche	2 (1,0)	-
<b>Troubles endocriniens</b>		
Diabète sucré mal maîtrisé	4 (2,0)	2 (1,0)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	13 (6,6)	8 (4,0)
Douleur abdominale*	9 (4,6)	13 (6,4)
Constipation	8 (4,1)	6 (3,0)
Nausées	9 (4,6)	4 (2,0)
Diarrhée	5 (2,6)	5 (2,5)
Trouble gastro-intestinal	3 (1,5)	2 (1,0)
Douleur abdominale haute	2 (1,0)	-
Dysphagie	2 (1,0)	-
Gastrite	2 (1,0)	-
Iléus paralytique	2 (1,0)	-
Méléna	2 (1,0)	-
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Pyrexie	34 (17,3)	26 (12,9)
Fatigue	14 (7,1)	9 (4,5)
Détérioration générale de l'état physique	10 (5,1)	10 (5,0)
Inflammation des muqueuses	5 (2,6)	8 (4,0)

**Tableau 10. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (y compris les infections de grade 2) signalées chez  $\geq 1$  % des 398 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CHOP N = 196 N (%)	R-CHOP N = 202 N (%)
Tremblements*	2 (1,0)	7 (3,5)
Douleur thoracique	4 (2,0)	4 (2,0)
Syndrome pseudo-grippal	3 (1,5)	4 (2,0)
Chute	4 (2,0)	3 (1,5)
Malaise	4 (2,0)	2 (1,0)
Défaillance multiviscérale	4 (2,0)	2 (1,0)
Asthénie	1 (0,5)	4 (2,0)
Œdème des membres inférieurs	1 (0,5)	4 (2,0)
Œdème	-	3 (1,5)
Ulcère	2 (1,0)	1 (0,5)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Cholestase	1 (0,5)	3 (1,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite*	16 (8,2)	24 (11,9)
Infection des voies urinaires	18 (9,2)	20 (9,9)
Pneumonie	15 (7,7)	11 (5,4)
Sepsie	7 (3,6)	4 (2,0)
Choc septique	7 (3,6)	4 (2,0)
Zona*	3 (1,5)	8 (4,0)
Infection de l'implant	5 (2,6)	4 (2,0)
Septicémie staphylococcique	3 (1,5)	5 (2,5)
Surinfection pulmonaire	4 (2,0)	5 (2,5)
Bronchite aiguë*	1 (0,5)	5 (2,5)
Infection pulmonaire	4 (2,0)	2 (1,0)
Sinusite*	-	5 (2,5)
Herpès simplex	3 (1,5)	3 (1,5)
Amygdalite	3 (1,5)	3 (1,5)
Infection	3 (1,5)	2 (1,0)
Rhinopharyngite	3 (1,5)	2 (1,0)
Cystite	2 (1,0)	1 (0,5)
Érysipèle	2 (1,0)	1 (0,5)
Gastro-entérite à <i>Helicobacter</i>	2 (1,0)	-
Septicémie à <i>Escherichia</i>	2 (1,0)	-
Infection dentaire	2 (1,0)	-

**Tableau 10. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (y compris les infections de grade 2) signalées chez  $\geq 1$  % des 398 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CHOP N = 196 N (%)	R-CHOP N = 202 N (%)
<b>Lésions et empoisonnement</b>		
Fracture du col du fémur	2 (1,0)	2 (1,0)
<b>Examens</b>		
Anomalie concernant la fraction d'éjection	4 (2,0)	4 (2,0)
Hémocultures positives	4 (2,0)	1 (0,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	5 (2,6)	4 (2,0)
Déshydratation	2 (1,0)	-
Hyperglycémie	2 (1,0)	-
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie*	2 (1,0)	5 (2,5)
Névralgie sciatique	2 (1,0)	2 (1,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Paresthésie	2 (1,0)	5 (2,5)
Étourdissements (sauf vertige)	3 (1,5)	2 (1,0)
Accident vasculaire cérébral	1 (0,5)	3 (1,5)
Polyneuropathie	2 (1,0)	2 (1,0)
Baisse du niveau de conscience	2 (1,0)	-
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Confusion	5 (2,6)	-
Dépression	2 (1,0)	2 (1,0)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Coliques rénales	2 (1,0)	2 (1,0)
Rétention urinaire	2 (1,0)	1 (0,5)
Insuffisance rénale	2 (1,0)	-
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée*	7 (3,6)	18 (8,9)
Toux	7 (3,6)	8 (4,0)
Rhinite	5 (2,6)	2 (1,0)
Rhinorrhée	4 (2,0)	1 (0,5)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	3 (1,5)	3 (1,5)

**Tableau 10. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (y compris les infections de grade 2) signalées chez  $\geq 1$  % des 398 patients des deux groupes de traitement (CHOP ou R-CHOP)**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence	
	CHOP N = 196 N (%)	R-CHOP N = 202 N (%)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Thrombose veineuse profonde dans un membre	6 (3,1)	6 (3,0)
Hypotension	3 (1,5)	5 (2,5)
Hypertension*	1 (0,5)	5 (2,5)
Embolie pulmonaire	3 (1,5)	2 (1,0)
Thrombose veineuse	1 (0,5)	4 (2,0)
Ischémie périphérique	2 (1,0)	-
Phlébite	2 (1,0)	-

\* Manifestations indésirables signalées à une incidence plus élevée (différence  $\geq 2$  %) dans le groupe R-CHOP que dans le groupe CHOP et pouvant donc être associées à R-CHOP.

# Neutropénie fébrile telle que signalée par les investigateurs : fièvre et neutropénie avec ou sans infection documentée (voir plus bas à la sous-section Infections).

Les manifestations indésirables suivantes ont également été signalées, mais à une incidence similaire (différence  $< 2$  % entre les groupes) ou à une incidence moindre dans les groupes recevant du rituximab, comparativement aux groupes témoins : hématotoxicité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, choc septique, surinfection pulmonaire, infection autour d'un implant, septicémie staphylococcique, infection pulmonaire, rhinorrhée, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, troubles sensoriels, thrombose veineuse, inflammation des muqueuses sans autre précision, syndrome pseudo-grippal, œdème des membres inférieurs, anomalie de la fraction d'éjection, pyrexie, détérioration générale de la santé physique, chute, défaillance multiviscérale, thrombose veineuse profonde dans un membre, culture sanguine positive, anorexie, diabète sucré mal maîtrisé.

Le profil d'innocuité du rituximab en association avec d'autres protocoles de chimiothérapie (p. ex., MCP, CHVP-IFN) est semblable au profil d'innocuité des associations de rituximab et des protocoles CVP, CHOP ou FC dans des populations équivalentes.

### Rituximab en association avec la chimiothérapie FC

Le tableau suivant montre toutes les manifestations indésirables de grades 3 et 4 ainsi que les manifestations indésirables graves dont la différence de fréquence avec l'autre groupe de traitement (R-FC ou FC) était  $\geq 2$  % dans les études ML17102 et BO17072. Les manifestations indésirables de grades 1 et 2 et la lymphopénie de grade 4 n'ont pas été notées dans l'étude ML17102. Dans les deux groupes au total, 550 manifestations indésirables graves ont été signalées chez 344 patients dans l'analyse primaire de l'étude ML17102. Les infections et infestations (15 % pour le groupe FC c. 18 % pour le groupe R-FC) de même que les troubles sanguins et lymphatiques (11 % pour le groupe FC c. 17 % pour le groupe R-FC) ont été signalés à des fréquences plus élevées, comme prévu, dans le groupe recevant du rituximab. Un cas de tuberculose a été noté parmi les manifestations indésirables dans le groupe R-FC. Les résultats mis à jour concernant la survie globale (analyse finale) de l'étude ML17102 ont montré qu'après une période d'observation médiane de 66,4 mois (quatre années additionnelles de données de

suivi après l'analyse primaire), le profil d'innocuité du rituximab en association avec la chimiothérapie FC n'avait pas changé par rapport au profil signalé à la suite de l'analyse primaire.

**Tableau 11. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des manifestations indésirables graves dont la différence d'incidence était  $\geq 2\%$  entre le groupe R-FC et le groupe FC**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence			
	ML17102 (LLC jamais traitée**)		BO17072 (LLC déjà traitée)	
	FC N = 396 N (%)	R-FC N = 397 N (%)	FC N = 272 N (%)	R-FC N = 274 N (%)
<b><i>Toute manifestation indésirable de grade 3 ou 4*</i></b>				
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Neutropénie	75 (18,9)	119 (30,0)	108 (39,7)	116 (42,3)
Leucopénie	46 (11,6)	93 (23,4)	-	-
Thrombopénie	39 (9,8)	39 (9,8)	-	-
Neutropénie fébrile	22 (5,6)	37 (9,3)	32 (11,8)	40 (14,6)
Anémie	26 (6,6)	16 (4,0)	-	-
Pancytopénie	5 (1,3)	13 (3,3)	-	-
Granulocytopénie			12 (4,4)	18 (6,6)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie	21 (5,3)	12 (3,0)	-	-
<b>Infections et infestations</b>				
Hépatite B	-	-	-	6 (2,2)
<b><i>Toute manifestation indésirable grave*</i></b>				
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Neutropénie fébrile	22 (5,6)	30 (7,6)	21 (7,7)	29 (10,6)
Anémie	-	-	11 (4,0)	3 (1,1)

\* Les manifestations indésirables de grades 1 et 2 et les cas de lymphopénie de grade 4 n'ont pas été notés dans l'étude ML17102.

\*\* Analyse primaire : période d'observation médiane de 20,7 mois.

**Tableau 12. Résumé des manifestations indésirables (MI) de grade 3 ou 4 et des décès, en fonction du stade de Binet, dans l'étude ML17102 (analyse primaire : période d'observation médiane de 20,7 mois)**

Stade de Binet	FC	R-FC
<b>Incidence globale</b>	246 (62 %)	304 (77 %)
<b>Stade A de Binet</b>		
N	20	18
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	14 (70 %)	13 (72 %)
Décès (%)	3 (15 %)	1 (6 %)
<b>Stade B de Binet</b>		
N	253	256
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	144 (57 %)	189 (74 %)
Décès (%)	32 (13 %)	13 (5 %)
<b>Stade C de Binet</b>		
N	122	123
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	87 (71 %)	102 (83 %)
Décès (%)	12 (10 %)	19 (15 %)

D'après l'analyse de sous-groupes en fonction du stade de Binet, le taux de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 augmentait légèrement dans les deux groupes de l'étude ML17102 si le stade de Binet passait de B à C. Dans le sous-groupe au stade A de Binet, aucune différence dans la fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 n'a été notée entre les groupes FC et R-FC. Les patients au stade B ou C de Binet ont éprouvé davantage de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 dans le groupe R-FC que dans le groupe FC. Il en était de même pour les manifestations indésirables graves.

**Tableau 13. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des MI ayant entraîné le décès, en fonction du stade de Binet, dans l'étude BO17072**

Stade de Binet	FC	R-FC
<b>Stade A de Binet</b>		
N	31	24
Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	20 (65 %)	18 (75 %)
MI ayant entraîné le décès (%)	4 (13 %)	4 (17 %)
<b>Stade B de Binet</b>		
N	157	164
Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	109 (69 %)	127 (77 %)
MI ayant entraîné le décès (%)	12 (8 %)	16 (10 %)
<b>Stade C de Binet</b>		
N	84	86
Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	71 (85 %)	74 (86 %)
MI ayant entraîné le décès (%)	10 (12 %)	16 (19 %)

**Tableau 14. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des décès, en fonction de l'âge, dans l'étude ML17102 (analyse primaire : période d'observation médiane de 20,7 mois)**

Âge		FC	R-FC
<b>&lt; 65 ans</b>	N	280	275
	Patients ayant présenté au moins une MI (%)	168 (60 %)	203 (74 %)
	Décès (%)	31 (11 %)	26 (9 %)
<b>≥ 65 à ≤ 70 ans</b>	N	91	90
	Patients ayant présenté au moins une MI (%)	59 (65 %)	72 (80 %)
	Décès (%)	15 (16 %)	6 (7 %)
<b>&gt; 70 ans</b>	N	25	32
	Patients ayant présenté au moins une MI (%)	19 (76 %)	29 (91 %)
	Décès (%)	1 (4 %)	1 (3 %)

D'après l'analyse de sous-groupes de l'étude ML17102 en fonction de l'âge, les manifestations indésirables de grade 3 ou 4 tendaient à être plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans, surtout après 70 ans. Un plus grand nombre de manifestations indésirables ont été notées dans le groupe R-FC que dans le groupe recevant le schéma FC seul. Il en était de même pour les manifestations indésirables graves.

**Tableau 15. Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des MI ayant entraîné le décès, en fonction de l'âge, dans l'étude BO17072**

Âge		FC	R-FC
<b>&lt; 65 ans</b>	N	159	154
	Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	105 (66 %)	109 (71 %)
	MI ayant entraîné le décès (%)	12 (8 %)	5 (3 %)
<b>≥ 65 à ≤ 70 ans</b>	N	68	74
	Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	53 (78 %)	67 (91 %)
	MI ayant entraîné le décès (%)	6 (9 %)	19 (26 %)
<b>&gt; 70 ans</b>	N	45	46
	Patients ayant présenté au moins une MI de grade 3 ou 4 (%)	42 (93 %)	43 (93 %)
	MI ayant entraîné le décès (%)	8 (18 %)	12 (26 %)

## **Information supplémentaire sur certains effets indésirables graves – Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique**

### **Réactions à la perfusion**

#### *Monothérapie de 4 semaines*

On a noté les réactions suivantes en association avec une perfusion de rituximab dans le cadre d'un complexe de symptômes liés à la perfusion : hypotension, fièvre, frissons, rigidité, urticaire, bronchospasme, sensation d'enflure de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), nausées, fatigue, céphalées, prurit, dyspnée, rhinite, vomissements, bouffées vasomotrices et douleur aux sites des lésions. De tels symptômes liés à la perfusion ont été observés pendant la première perfusion de rituximab chez la majorité des patients. L'incidence de symptômes liés à la perfusion est passée de 77 % (7 % étant de grade 3 ou 4) lors de la première perfusion à environ 30 % (2 % étant de grade 3 ou 4) lors de la quatrième perfusion et à 14 % (aucun n'étant de grade 3 ou 4) lors de la huitième perfusion. Certaines caractéristiques du syndrome de lyse tumorale ont aussi été observées (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de lyse tumorale**).

#### *Traitement d'entretien (LNH) sur une période maximale de 2 ans*

Des signes et symptômes sans gravité touchant l'organisme entier et évoquant une réaction liée à la perfusion ont été signalés chez 41 % des patients (principalement de l'asthénie, une pyrexie, un syndrome pseudo-grippal et de la douleur); des signes et symptômes sans gravité de troubles immunitaires ont été notés chez 7 % des patients (hypersensibilité). Moins de 1 % des patients ont signalé des réactions graves liées à la perfusion (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations liées à la perfusion**).

#### *Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; R-FC dans le traitement de la LLC)*

Jusqu'à 12 % des patients ont signalé une réaction grave liée à la perfusion durant le premier cycle de traitement par rituximab en association avec une chimiothérapie. L'incidence de ces réactions était tombée en dessous de 1 % au huitième cycle de traitement. Les signes et symptômes correspondaient à ceux observés pendant la monothérapie (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), mais incluaient aussi une dyspepsie, des éruptions cutanées, une hypertension, une tachycardie et des signes de syndrome de lyse tumorale. On a également signalé des cas isolés d'infarctus du myocarde, de fibrillation auriculaire, d'œdème pulmonaire et de thrombopénie aiguë réversible durant le traitement par le schéma R-CHOP.

### **Infections**

#### *Monothérapie de 4 semaines*

Il s'agissait habituellement d'infections courantes, non opportunistes et bénignes. Le rituximab a provoqué une déplétion de cellules B chez 70 à 80 % des patients, mais a été associé à une diminution des immunoglobulines sériques chez seulement une minorité de patients. Des manifestations infectieuses, indépendamment du lien causal attribué, sont apparues chez 30,3 % des 356 patients : 18,8 % des patients ont eu une infection bactérienne; 10,4 %, une infection virale; 1,4 %, une infection fongique et 5,9 %, une infection d'origine inconnue. Des manifestations infectieuses graves (de grade 3 ou 4), y compris la sepsie, ont été observées chez 3,9 % des patients : chez 1,4 % des patients durant la période de traitement, et chez 2,5 % des patients durant la période de suivi.

### *Traitement d'entretien (LNH) sur une période maximale de 2 ans*

La proportion de patients ayant présenté des infections de grades 1 à 4 était de 26 % dans le groupe en observation et de 47 % dans le groupe rituximab, avec des infections graves (grade 3 ou 4) chez 2 % des patients en observation et 11 % de ceux recevant le traitement d'entretien par rituximab. Les infections graves signalées chez au moins 1 % des patients du groupe rituximab étaient la pneumonie (2 %), l'infection des voies respiratoires (2 %), l'infection fébrile (1 %) et le zona (1 %). Dans une grande partie des infections signalées (quel qu'en soit le grade), l'agent infectieux n'a été ni spécifié ni isolé. Toutefois, lorsqu'un agent infectieux a été spécifié, les agents sous-jacents les plus souvent signalés étaient bactériens (observation : 2 %, rituximab : 11 %), viraux (observation : 8 %, rituximab : 11 %) et fongiques (observation : 3 %, rituximab : 4 %). Il n'y a eu aucune toxicité cumulative en ce qui a trait aux infections signalées au cours de la période d'entretien de 2 ans.

Les données de l'essai clinique de phase III tenaient compte de deux cas de LEMP mortelle survenue chez des patients atteints de LNH après la progression de la maladie et une reprise du traitement (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### *Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; et R-FC dans le traitement de la LLC)*

Dans l'étude sur le protocole R-CVP, la proportion globale de patients présentant une infection ou une infestation durant le traitement ou au cours des 28 jours suivants était comparable dans les groupes de traitement (R-CVP, 33 %; CVP, 32 %). Les infections les plus fréquentes touchaient les voies respiratoires supérieures et ont été signalées par 12,3 % des patients sous R-CVP et 16,4 % de ceux sous CVP; dans la plupart des cas, il s'agissait d'une rhinopharyngite. Des infections graves ont été constatées chez 4,3 % des patients sous R-CVP et 4,4 % de ceux sous CVP. Aucune infection menaçant la vie du patient n'a été signalée pendant cette étude.

Dans l'étude sur le protocole R-CHOP, l'incidence globale des infections de grades 2 à 4 était de 45,5 % dans le groupe R-CHOP et de 42,3 % dans le groupe CHOP. Les infections fongiques de grades 2 à 4 étaient plus fréquentes dans le groupe recevant le protocole R-CHOP (4,5 % c. 2,6 % dans le groupe CHOP); cette différence était attribuable à une incidence plus élevée d'infections à *Candida* localisées pendant la période de traitement. L'incidence du zona de grades 2 à 4, y compris le zona ophtalmique, était plus élevée dans le groupe R-CHOP (4,5 %) que dans le groupe CHOP (1,5 %); 7 des 9 cas notés dans le groupe R-CHOP sont survenus pendant la phase de traitement [20, 61]. La proportion de patients atteints d'infections ou de neutropénie fébrile de grades 2 à 4 était de 55,4 % dans le groupe R-CHOP et de 51,5 % dans le groupe CHOP. La neutropénie fébrile (c.-à-d. sans rapport d'infection concomitante documentée) a été signalée uniquement pendant la période de traitement chez 20,8 % des patients du groupe recevant le protocole R-CHOP et 15,3 % des patients recevant le protocole CHOP.

Dans les cas de LLC, l'incidence globale des infections de grade 3 ou 4 au cours du traitement et dans les 28 jours suivant la fin du traitement à l'étude était comparable dans les deux groupes, tant chez les patients n'ayant jamais été traités (18 % pour le groupe R-FC, 17 % pour le groupe FC) que chez les patients traités au préalable (19 % pour le groupe R-FC, 18 % pour le groupe FC). La fréquence des cas d'hépatite B de grade 3 ou 4 (incluant les cas de réactivation et les infections primaires) était de 2 % pour le groupe R-FC et de 0 % pour le groupe FC.

## Manifestations hématologiques

### *Monothérapie de 4 semaines*

Des manifestations hématologiques indésirables sont survenues chez une minorité de patients et se sont habituellement révélées bénignes et réversibles. Une grave neutropénie a été signalée chez 4,2 % des patients, une grave anémie, chez 1,1 % des patients, et une thrombopénie grave, chez 1,7 % des patients. Un seul cas d'anémie aplasique transitoire (érythroblastopénie chronique acquise) et deux cas d'anémie hémolytique sont survenus à la suite d'un traitement par rituximab.

### *Traitement d'entretien (LNH) pendant une période maximale de 2 ans*

Il s'est produit une leucopénie (tous grades) chez 26 % des patients en observation et chez 32 % des patients du groupe rituximab ainsi qu'une neutropénie chez 14 % des patients en observation et chez 25 % des patients sous rituximab. L'incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 (observation : 2 %, rituximab : 5 %) et de neutropénie de grade 3 ou 4 (observation : 5 %, rituximab : 11 %) était plus élevée dans le groupe rituximab que dans le groupe en observation. L'incidence de thrombopénie de grade 3 ou 4 (observation : 1 %, rituximab : < 1 %) était faible. Chez environ la moitié des patients sur lesquels on disposait de données sur le rétablissement des cellules B après la fin du traitement d'induction par rituximab, il a fallu 12 mois ou plus avant que les cellules B ne reviennent à des valeurs normales.

### *Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; R-FC dans le traitement de la LLC)*

*Neutropénie grave (grade 3 ou 4) en tant que manifestation indésirable* : On a noté une incidence plus élevée des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 dans les groupes recevant du rituximab en comparaison avec les groupes recevant une chimiothérapie. Dans l'étude sur le protocole R-CVP, l'incidence de la neutropénie était de 24 % dans le groupe R-CVP et de 14 % dans le groupe CVP. Ces résultats d'analyses de laboratoire ont été signalés en tant que manifestations indésirables et ont nécessité une intervention médicale chez 3,1 % des patients du groupe R-CVP et 0,6 % des patients du groupe CVP. L'incidence plus élevée de neutropénie dans le groupe R-CVP n'a pas été associée à une incidence plus élevée d'infections et d'infestations. Dans l'étude sur le protocole R-CHOP, l'incidence de la neutropénie grave était de 97 % dans le groupe R-CHOP et de 88 % dans le groupe CHOP. Parmi les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été signalée comme manifestation indésirable chez 30 % des patients du groupe R-FC et 19 % des patients du groupe FC. Chez les patients atteints de LLC ayant déjà été traités, la fréquence de la neutropénie de grade 3 ou 4 comme manifestation indésirable était légèrement plus élevée dans le groupe R-FC (42 %) que dans le groupe FC (40 %).

*Leucopénie grave (grade 3 ou 4) en tant que manifestation indésirable* : Dans l'étude R-CHOP, l'incidence de la leucopénie grave était de 88 % dans le groupe R-CHOP et de 79 % dans le groupe CHOP. Dans les cas de LLC n'ayant jamais été traités, un plus grand nombre de patients sous R-FC ont éprouvé une leucopénie de grade 3 ou 4 (23 %) comme manifestation indésirable, comparativement à ceux recevant le schéma FC (12 %). Chez les patients atteints de LLC et préalablement traités, la fréquence globale de la leucopénie de grade 3 ou 4, en tant que manifestation indésirable, était comparable entre les groupes de traitement (4 % pour le groupe R-FC, 3 % pour le groupe FC).

Des études portant sur la LLC jamais traitée auparavant ou récidivante et réfractaire ont établi que, dans certains cas, la neutropénie était prolongée ou survenait bien après le traitement par rituximab en association avec la chimiothérapie FC.

*Anémie et thrombopénie graves (grade 3 ou 4) en tant que manifestations indésirables* : Aucune différence pertinente n'a été notée entre les groupes de traitement quant à l'anémie ou la thrombopénie de grade 3 ou 4. Dans l'étude sur le protocole R-CVP, l'incidence de l'anémie était de 0,6 % dans le groupe R-CVP et de 1,9 % dans le groupe CVP. L'incidence de thrombopénie était de 1,2 % dans le groupe R-CVP et de 0 % dans le groupe CVP. Dans l'étude sur le protocole R-CHOP, l'incidence de l'anémie était de 14 % dans le groupe R-CHOP et de 19 % dans le groupe CHOP. L'incidence de la thrombopénie était de 15 % dans le groupe R-CHOP et de 16 % dans le groupe CHOP. Le délai de normalisation de toutes les valeurs hématologiques a été similaire dans les deux groupes. Dans l'étude sur le traitement de première intention de la LLC, l'anémie de grade 3 ou 4 a été signalée par 4 % des patients recevant le schéma R-FC et 7 % des patients du groupe FC, tandis que la thrombopénie de grade 3 ou 4 était signalée par 7 % des patients du groupe R-FC et 10 % des patients du groupe FC. Dans l'étude sur la LLC chez des patients traités au préalable, des cas d'anémie de grade 3 ou 4 comme manifestation indésirable ont été signalés chez 12 % des patients sous R-FC et 13 % des patients sous FC, et des cas de thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été signalés par 11 % des patients sous R-FC et 9 % des patients sous FC.

## **Manifestations cardiovasculaires (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**

### *Monothérapie de 4 semaines*

Des manifestations cardiovasculaires ont été observées chez 18,8 % des patients durant la période de traitement. Les manifestations les plus fréquentes étaient l'hypotension et l'hypertension. Deux patients (0,6 %) ont connu une arythmie de grade 3 ou 4 (y compris une tachycardie ventriculaire et supraventriculaire) pendant une perfusion de rituximab et un patient ayant des antécédents d'infarctus du myocarde a ressenti une angine de poitrine, qui s'est transformée en infarctus du myocarde 4 jours plus tard.

### *Traitement d'entretien (LNH) sur une période maximale de 2 ans*

L'incidence de troubles cardiaques de grade 3 ou 4 était comparable dans les deux groupes de traitement (observation : 5 %, rituximab : 7 %). Les manifestations cardiaques suivantes ont été signalées comme manifestations indésirables graves chez < 1 % des patients en observation et chez 3 % des patients sous rituximab : fibrillation auriculaire (1 %), infarctus du myocarde (1 %), insuffisance ventriculaire gauche (< 1 %), ischémie myocardique (< 1 %).

### *Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; R-FC dans le traitement de la LLC)*

Dans l'étude sur le protocole R-CVP, l'incidence globale des troubles cardiaques dans la population de l'analyse de l'innocuité était faible (R-CVP, 4 %; CVP, 5 %), sans différence pertinente entre les groupes de traitement.

Dans l'étude sur le protocole R-CHOP, l'incidence des arythmies de grade 3 ou 4, principalement des arythmies supraventriculaires comme une tachycardie et un flutter ou une fibrillation auriculaire, était plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9 %) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5 %). Toutes ces arythmies se sont produites dans le contexte d'une perfusion de rituximab ou étaient associées à des affections prédisposantes telles que fièvre, infection, infarctus aigu du myocarde ou trouble respiratoire et cardiovasculaire préexistant (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence d'autres manifestations cardiaques de grade 3 ou 4, notamment insuffisance cardiaque, cardiomyopathie et coronaropathie.

Dans les cas de LLC, l'incidence globale des troubles cardiaques de grade 3 ou 4 était faible, tant chez les patients jamais traités (4 % pour le groupe R-FC, 3 % pour le groupe FC) que chez ceux traités au préalable (4 % pour le groupe R-FC, 4 % pour le groupe FC).

## Taux d'IgG

*Traitement d'entretien (LNH) pendant une période maximale de 2 ans*

Après le traitement d'induction, les taux médians d'IgG se situaient sous la limite inférieure de la normale (LIN) (< 7 g/L) dans le groupe en observation comme dans le groupe rituximab. Dans le groupe en observation, le taux médian d'IgG est ensuite remonté à un niveau supérieur à la LIN, tandis qu'il est resté constant avec le traitement par rituximab. La proportion de patients ayant des taux d'IgG inférieurs à la LIN était d'environ 60 % dans le groupe rituximab pendant la période de traitement de 2 ans, tandis que cette proportion avait baissé dans le groupe en observation (36 % après 2 ans).

## Manifestations neurologiques

*Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; R-FC dans le traitement de la LLC)*

Au cours de la phase de traitement, 2 % des patients du groupe R-CHOP, tous présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, ont subi des accidents cérébrovasculaires de nature thromboembolique durant le premier cycle de traitement. L'incidence d'autres manifestations thromboemboliques était la même dans les deux groupes. Par contre, 1,5 % des patients du groupe CHOP ont présenté des manifestations cérébrovasculaires durant la période de suivi.

Dans les cas de LLC, l'incidence globale des affections du système nerveux de grade 3 ou 4 était faible, tant chez les patients jamais traités (4 % pour le groupe R-FC, 4 % pour le groupe FC) que chez ceux traités au préalable (3 % pour le groupe R-FC, 3 % pour le groupe FC).

## Manifestations pulmonaires (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Trois manifestations pulmonaires ont été signalées en association temporelle avec la perfusion de rituximab en monothérapie : bronchospasme aigu lié à la perfusion, bronchiolite oblitérante et pneumonite aiguë survenant 1 à 4 semaines après la perfusion de rituximab. La bronchiolite oblitérante était associée à des symptômes pulmonaires évolutifs et s'est soldée par un décès plusieurs mois après la dernière perfusion de rituximab. On ignore s'il est sécuritaire de reprendre ou de continuer l'administration de rituximab chez des patients atteints de pneumonite ou de bronchiolite oblitérante.

## Affections malignes

*Traitement d'association (R-CVP dans le traitement du LNH; R-CHOP dans le traitement du LDGCB; R-FC dans le traitement de la LLC)*

Dans l'étude chez les patients atteints de LLC jamais traités, l'incidence d'affections malignes après l'exposition au rituximab était de 4,5 %, comparativement à 3,8 % chez les patients n'ayant pas été exposés au rituximab.

## Rituximab en association avec la chimiothérapie FC

Le tableau ci-dessous montre toutes les manifestations indésirables cliniques graves signalées chez  $\geq 1$  % des patients d'un groupe de traitement (R-FC ou FC) dans les études ML17102 et BO17072. Les manifestations indésirables de grades 1 et 2 ainsi que la lymphopénie de grade 4 n'ont pas été notées durant l'étude ML17102.

**Tableau 16. Résumé des manifestations indésirables graves survenues à une incidence ≥ 1 %**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence			
	ML17102# (LLC jamais traitée <sup>***</sup> )		BO17072 (LLC déjà traitée)	
	FC N = 396 N (%)	R-FC N = 397 N (%)	FC N = 272 N (%)	R-FC N = 274 N (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique*</b>				
Neutropénie fébrile	22 (6)	30 (8)	21 (8)	29 (11)
Anémie	9 (2)	6 (2)	11 (4)	3 (1)
Anémie hémolytique auto-immune	-	-	5 (2)	2 (< 1)
Anémie hémolytique	-	-	3 (1)	2 (< 1)
Leucopénie	3 (<1)	9 (2)	1 (<1)	3 (1)
Neutropénie	3 (<1)	8 (2)	7 (3)	8 (3)
Thrombopénie	5 (1)	6 (2)	-	-
Thrombopénie auto-immune	-	-	4 (1)	2 (< 1)
Pancytopénie	3 (<1)	6 (2)	5** (2)	5 (2)
Aplasie médullaire fébrile	-	-	2 (<1)	3 (1)
<b>Infections et infestations</b>				
Pneumonie	20 (5)	18 (5)	18 (7)	15 (5)
Zona	6 (2)	8 (2)	3 (1)	1 (< 1)
Sepsie	8 (2)	5 (1)	3 (1)	4 (1)
Bronchite	5 (1)	5 (1)	2 (< 1)	6 (2)
Infection	2 (< 1)	5 (1)	-	-
Sinusite	1 (< 1)	4 (1)	-	-
Choc septique	-	-	2 (< 1)	5 (2)
Sepsie neutropénique	-	-	4 (1)	2 (< 1)
Hépatite B	-	-	0	5 (2)
Infection des voies respiratoires	-	-	3 (1)	2 (< 1)
Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	-	-	3 (1)	1 (< 1)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie	20 (5)	18 (5)	9 (3)	14 (5)
<b>Troubles cardiaques</b>				
Angine de poitrine	2 (< 1)	5 (1)	-	-
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	2 (< 1)	5 (1)	-	-
Vomissements	-	-	3 (1)	1 (< 1)

**Tableau 16. Résumé des manifestations indésirables graves survenues à une incidence  $\geq 1$  %**

Classification par appareil, système ou organe	Incidence			
	ML17102# (LLC jamais traitée <sup>***</sup> )		BO17072 (LLC déjà traitée)	
	FC N = 396 N (%)	R-FC N = 397 N (%)	FC N = 272 N (%)	R-FC N = 274 N (%)
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)</b>				
Carcinome épidermoïde cutané	-	-	4** (1)	1 (< 1)
Syndrome de lyse tumorale	-	-	3 (1)	1 (< 1)
Carcinome basocellulaire	-	-	3 (1)	-

\* La lymphopénie de grade 4 n'a pas été notée durant l'étude ML17102.

\*\* MI survenue chez un patient avant le début du traitement par le médicament de l'étude.

\*\*\* Analyse primaire : période d'observation médiane de 20,7 mois.

# Les manifestations indésirables de grades 1 et 2 et les cas de lymphopénie de grade 4 n'ont pas été notés dans cette étude.

### *Traitement d'association*

**Patients âgés ( $\geq 65$  ans) :** La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 touchant le sang et le système lymphatique était plus élevée chez les patients âgés (65 ans ou plus) que chez les patients plus jeunes, tant chez les patients atteints de LLC jamais traités que chez ceux traités au préalable.

## **EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

L'efficacité clinique du rituximab utilisé conjointement avec le méthotrexate a été évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre de trois études cliniques contrôlées menées à double insu (deux études de phase II et une étude de phase III). Plus de 1 000 patients ont reçu au moins un traitement complet et ont été suivis pendant une période allant de 6 mois à plus de 3 ans; environ 600 patients ont reçu deux traitements ou plus pendant la période de suivi.

Le traitement comportait 2 doses de 1000 mg de rituximab, administrées séparément à deux semaines d'intervalle, en plus du traitement par le méthotrexate (10 à 25 mg/semaine). Chaque perfusion de rituximab était précédée d'une perfusion i.v. de 100 mg de méthylprednisolone; un traitement par de la prednisolone orale était aussi administré pendant 15 jours. Le Tableau 17 résume les effets indésirables dont la différence par rapport au groupe témoin était d'au moins 2 % et dont la fréquence était plus élevée chez les patients ayant reçu au moins une perfusion de rituximab, comparativement aux patients ayant reçu le placebo dans l'étude de phase III et les études de phase II (population regroupée). Dans ces études, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients traités par rituximab que chez ceux recevant le placebo. Les fréquences correspondent aux définitions suivantes : effet indésirable très fréquent ( $\geq 1/10$ ) et effet indésirable fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

Lors des études cliniques de phases II et III, les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration de 2 doses de 1000 mg de rituximab étaient les réactions aiguës liées à la perfusion. Les réactions à la perfusion sont survenues chez 15 % des patients à la suite de la première perfusion de rituximab, comparativement à 5 % des patients recevant le placebo. Leur fréquence est tombée à 2 % après la seconde perfusion dans les deux groupes (rituximab et placebo).

**Tableau 17. Résumé des effets indésirables signalés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu du rituximab lors des études cliniques de phases II et III**

	Population cumulée des études de phase II		Population de l'étude de phase III	
	Très fréquents (≥ 10%)	Fréquents (≥ 1% à < 10%)	Très fréquents (≥ 10%)	Fréquents (≥ 1% à < 10%)
<b>Réactions aiguës liées à la perfusion*</b>		Hypertension, éruptions cutanées, prurit, frissons, pyrexie, rhinite, irritation de la gorge, tachycardie, douleur oropharyngée,		Hypertension, nausées, éruptions cutanées, pyrexie, prurit, urticaire, irritation de la gorge, bouffées vasomotrices, hypotension
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		Dyspepsie		Dyspepsie
<b>Infections et infestations</b>	Toute infection	Infection des voies urinaires	Toute infection, infection des voies respiratoires supérieures	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				Hypercholestérolémie
<b>Troubles de l'appareil locomoteur</b>		Arthralgie / douleur musculo-squelettique		Arthralgie / douleur musculo-squelettique, arthrose, bursite
<b>Troubles du système nerveux</b>		Migraine		Paresthésie, sciatique

Ce tableau inclut toutes les manifestations dont l'incidence accuse une différence ≥ 2 % par rapport au placebo.

\* Réactions survenues pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivantes

**Tableau 18. Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients et à une fréquence plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu du rituximab lors des études cliniques de phase II et III**

Appareil ou système	Population cumulée des études de phase II		Population de l'étude de phase III	
	MTX + placebo N = 189 n (%)	Rituximab + MTX N = 232 n (%)	MTX + placebo N = 209 n (%)	Rituximab + MTX N = 308 n (%)
<b>Réactions aiguës liées à la perfusion*</b>				
Hypertension	10 (5 %)	22 (9 %)	11 (5 %)	21 (7 %)
Nausées	14 (7 %)	19 (8 %)	5 (2 %)	22 (7 %)
Éruptions cutanées	6 (3 %)	18 (8 %)	9 (4 %)	17 (6 %)
Pyrexie	1 (< 1 %)	12 (5 %)	7 (3 %)	15 (5 %)
Prurit	1 (< 1 %)	14 (6 %)	4 (2 %)	12 (4 %)
Urticaire	0	2 (< 1 %)	3 (1 %)	10 (3 %)
Rhinite	2 (1 %)	6 (3 %)	4 (2 %)	8 (3 %)
Irritation de la gorge	0	5 (2 %)	0	6 (2 %)
Bouffées vasomotrices	4 (2 %)	2 (< 1 %)	0	6 (2 %)
Hypotension	11 (6 %)	10 (4 %)	1 (< 1 %)	5 (2 %)
Frissons	3 (2 %)	13 (6 %)	6 (3 %)	3 (< 1 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Dyspepsie	3 (2 %)	9 (4 %)	0	7 (2 %)
Douleur abdominale haute	3 (2 %)	7 (3 %)	1 (< 1 %)	4 (1 %)
<b>Troubles généraux</b>				
Asthénie	0	3 (1 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
<b>Infections et infestations</b>				
Toute infection	56 (30 %)	85 (37 %)	78 (37 %)	127 (41 %)
Infection des voies urinaires	8 (4 %)	14 (6 %)	17 (8 %)	15 (5 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (15 %)	31 (13 %)	26 (12 %)	48 (16 %)
Infection des voies respiratoires inférieures/ pneumonie	10 (5 %)	9 (4 %)	5 (2 %)	8 (3 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hypercholestérolémie	1 (< 1 %)	3 (1 %)	0	6 (2 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur</b>				
Arthralgie/douleur musculo-squelettique	8 (4 %)	18 (7 %)	6 (3 %)	17 (7 %)
Spasmes musculaires	0	1 (< 1 %)	2 (1 %)	7 (2 %)
Arthrose	1 (< 1 %)	4 (2 %)	0	6 (2 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Paresthésie	2 (1 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)	8 (3 %)
Migraine	0	4 (2 %)	2 (1 %)	5 (2 %)

\* Réactions survenant dans les 24 heures suivant la perfusion.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence de 1 ou 2 % plus grande dans les groupes recevant du rituximab en comparaison avec les groupes témoins : infections des voies respiratoires inférieures / pneumonie, douleur abdominale haute, spasmes musculaires, asthénie, anxiété.

En plus des manifestations mentionnées ci-dessus, les manifestations suivantes d'importance clinique et possiblement liées au traitement ont été signalées parmi la population traitée par rituximab :

*Troubles généraux* : œdème généralisé

*Troubles du système immunitaire* : anaphylaxie, réaction anaphylactoïde

*Troubles respiratoires* : bronchospasme, respiration sifflante, œdème laryngé

*Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : œdème de Quincke, prurit généralisé

Les manifestations indésirables graves suivantes ont été signalées à une incidence d'au moins 1 % :

Polyarthrite rhumatoïde et arthrose (Population regroupée des études de phase II)

Polyarthrite rhumatoïde (Population de l'étude de phase III)

### **Traitements subséquents**

Le profil d'effets indésirables lors de traitements subséquents a été semblable à celui observé après la première exposition au médicament. Le profil d'innocuité s'est amélioré lors de traitements subséquents grâce à une baisse des réactions à la perfusion, des exacerbations de la polyarthrite rhumatoïde et des infections, toutes plus fréquentes durant les 6 premiers mois de traitement.

Dans une étude lors de laquelle tous les patients ont reçu du rituximab suivi d'un traitement subséquent par rituximab ou un placebo, le profil d'innocuité du rituximab était semblable à celui du placebo. Les proportions de patients ayant éprouvé des manifestations indésirables, des manifestations indésirables graves, des infections ou des infections graves étaient comparables dans les groupes de traitement subséquent par rituximab ou placebo.

### **Effets indésirables signalés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans réponse inadéquate préalable à un anti-TNF**

Les autres effets indésirables signalés lors des essais de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlés par placebo chez des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux ARMM ou n'ayant jamais reçu de méthotrexate sont énumérés ci-dessous. Ces effets indésirables sont survenus à une fréquence d'au moins 2 % plus grande en comparaison avec le groupe témoin :

Très fréquents ( $\geq 10$  %) : céphalées.

Fréquents ( $\geq 1$  % à  $< 10$  %, en ordre décroissant de fréquence) : diarrhée, étourdissements, bronchite, sinusite, gastro-entérite, fatigue, alopecie, ulcère buccal, reflux gastro-œsophagien, œdème périphérique, érythème, dépression, anxiété, pied d'athlète.

### **Information supplémentaire sur certains effets indésirables – Polyarthrite rhumatoïde**

Il est à noter que l'information ci-dessous provient de toute la population exposée, soit plus de 3000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu au moins un traitement et suivis durant une période allant de 6 mois à plus de 5 ans, pour une exposition équivalant à 7198 années-patients. Les populations de patients recevant du rituximab différaient d'une étude à

l'autre. Les études pouvaient porter sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive au stade précoce chez des patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate (MTX), sur des patients ayant obtenu une réponse inadéquate au MTX ou sur des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux anti-TNF.

### Réactions à la perfusion

Les effets indésirables les plus fréquents après la prise de rituximab dans les études cliniques étaient les réactions à la perfusion. Parmi les 3095 patients traités par rituximab, 1077 (35 %) ont éprouvé au moins une telle réaction. La grande majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 selon les critères de toxicité courants. Dans les études cliniques, moins de 1 % des patients (14 patients sur 3095) atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu une perfusion de rituximab, quelle qu'en soit la dose, ont éprouvé une réaction grave liée à la perfusion. Par ailleurs, aucune des réactions à la perfusion n'était de grade 4 selon les critères de toxicité courants, et aucun décès n'a été causé par de telles réactions dans les études cliniques. La proportion de manifestations de grade 3 selon les critères de toxicité courants et de réactions à la perfusion menant au retrait de l'étude diminuait au fur et à mesure des traitements subséquents; ces manifestations se faisaient rares à partir du 3<sup>e</sup> traitement.

Des signes ou des symptômes évoquant une réaction liée à la perfusion (nausées, prurit, fièvre, urticaire / éruptions cutanées, frissons, pyrexie, raideur, éternuements, œdème de Quincke, irritation de la gorge, toux et bronchospasme, accompagnés ou non d'hypotension ou d'hypertension) ont été observés après la première perfusion chez 720 des 3095 patients (23 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu du rituximab pour la première fois. Une prémédication par des glucocorticoïdes i.v. a diminué de façon significative la fréquence et la gravité de ces manifestations (voir la section **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polyarthrite rhumatoïde**).

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave qui n'avaient pas présenté de réaction grave liée à la perfusion pendant ou dans les 24 heures suivant une première perfusion administrée selon le schéma standard d'administration et qui ont par la suite reçu une perfusion de 120 minutes de rituximab, l'incidence des réactions liées à cette deuxième perfusion (perfusion 2) a été de 6,5 % (IC à 95 % [4,1 %-9,7 %]). Lors des perfusions suivantes (perfusions 3 et 4), administrées durant le deuxième traitement par rituximab, l'incidence des réactions à la perfusion survenues pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion de 120 minutes s'est établie à 5,9 % (IC à 95 % [3,5 %-9,3 %]) et à 0,7 % (IC à 95 % [0,1 %-2,6 %]) aux perfusions 3 et 4, respectivement (voir la section **17, ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**).

### Infections

Le taux d'infections a été d'environ 97 cas par 100 années-patients chez la population traitée par rituximab. Les infections étaient surtout légères à modérées et consistaient principalement en des infections des voies urinaires et en des infections des voies respiratoires supérieures. Dans l'ensemble de la population exposée, le taux d'infections graves, dont certaines étaient mortelles, était d'environ 4 cas par 100 années-patients; il s'agissait notamment de colite à *Clostridium difficile*, de pneumonie, de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), de sepsie neutropénique, de choc septique et de sepsie abdominale. En plus des effets indésirables du Tableau 17, les manifestations graves sur le plan médical qui ont été signalées comportaient aussi la pneumonie (y compris la pneumonie atypique) à une fréquence de 1,9 %.

## Tumeurs malignes

Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence de tumeurs malignes après l'exposition au rituximab a été de 0,8 cas par 100 années-patients. Or, ce chiffre se situe dans l'intervalle prévu pour une population de même âge et de même sexe. Le taux de mélanome dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde était de 0,06 cas par 100 années-patients (IC à 95 % de 0,02-0,14 cas par 100 années-patients), ce qui est semblable au taux prévu pour une population de même âge et de même sexe. Ce taux global comporte 3 patients parmi les 431 sujets ayant participé à la prolongation de l'étude 2.

Compte tenu de l'expérience restreinte avec le rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, on ne peut exclure pour le moment le risque de développement de tumeurs solides, bien que les données actuelles ne semblent pas montrer de risque accru.

## **EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES SUR LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (GPA, AUSSI APPELÉE GRANULOMATOSE DE WEGENER) ET LA POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE (PAM)**

Lors de l'étude clinique sur la GPA/PAM, 99 patients ont été traités par rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1 fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (voir la section 17, **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Les manifestations indésirables énumérées dans le Tableau 19 sont survenues à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe sous rituximab.

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
<b>Infections et infestations</b>	61 (61,6 %)	46 (46,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (8,1 %)	13 (13,3 %)
Rhinopharyngite	6 (6,1 %)	4 (4,1 %)
Pneumonie	4 (4,0 %)	5 (5,1 %)
Sinusite	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Infection de voies urinaires	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Candidose buccale	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Bronchite	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Zona	5 (5,1 %)	1 (1,0 %)
Candidose	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Mycose	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Herpès buccal	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Infection des voies respiratoires	4 (4,0 %)	0 (0,0 %)
Herpès simplex	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Mycose vulvovaginale	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Infection à <i>Escherichia</i>	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Infection	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rhinite	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Cyclophosphamide</b>
Manifestation indésirable	(n = 99)	(n = 98)
Bactériurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dermatophytie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Cellulite orbitaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Conjonctivite infectieuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Cystite virale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Diverticulite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sepsie entérococcique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sepsie à <i>Escherichia</i>	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Folliculite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Mycose cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gastro-entérite virale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection gastro-intestinale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Grippe	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kératite herpétique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection des voies respiratoires inférieures	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection par le complexe <i>Mycobacterium avium</i>	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Candidose œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ostéomyélite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Paronychie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Parotite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pharyngite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pustulose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection virale des voies respiratoires	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Expectoration purulente	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Candidose vulvovaginale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>52 (52,5 %)</b>	<b>45 (45,9 %)</b>
Nausées	18 (18,2 %)	20 (20,4 %)
Diarrhée	17 (17,2 %)	12 (12,2 %)
Vomissements	6 (6,1 %)	9 (9,2 %)
Dyspepsie	6 (6,1 %)	5 (5,1 %)
Douleur abdominale	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	4 (4,0 %)	4 (4,1 %)
Constipation	5 (5,1 %)	1 (1,0 %)
Malaise abdominal	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Selles sanglantes	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Ulcère buccal	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Paresthésie buccale	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Stomatite	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Distension abdominale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
Œsophagite	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur abdominale haute	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gêne anorectale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Colite ischémique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Colite microscopique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sécheresse buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Œsophagite érosive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Changement de couleur des fèces	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Flatulence	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur gastro-intestinale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gingivite ulcéreuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorroïdes	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Méléna	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Achalasie œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sensibilité dentaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Atrophie linguale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Mal de dents	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie gastro-intestinale haute	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions</b>	<b>13 (13,1 %)</b>	<b>7 (7,1 %)</b>
Contusion	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Blessure au dos	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Chute	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Entorse	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Blessure des membres	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Surdosage accidentel	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fracture de la cheville	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Abrasion cornéenne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Glaucome traumatique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésion articulaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Déchirure musculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Foulure	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lacération cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fracture dentaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>	39 (39,4 %)	42 (42,9 %)
Céphalées	17 (17,2 %)	19 (19,4 %)
Étourdissements	9 (9,1 %)	9 (9,2 %)
Tremblements	9 (9,1 %)	6 (6,1 %)
Hypoesthésie	6 (6,1 %)	5 (5,1 %)
Paresthésie	4 (4,0 %)	6 (6,1 %)
Dysgueusie	4 (4,0 %)	4 (4,1 %)
Syncope	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Hypogueusie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Perturbation du sommeil	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hyperactivité psychomotrice	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Syndrome des jambes sans repos	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Syndrome douloureux cervicobrachial	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hyporéflexie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble méningé	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Méralgie paresthésique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble du système nerveux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Présyncope	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>	46 (46,5 %)	39 (39,8 %)
Spasmes musculaires	17 (17,2 %)	15 (15,3 %)
Arthralgie	13 (13,1 %)	9 (9,2 %)
Dorsalgie	9 (9,1 %)	4 (4,1 %)
Faiblesse musculaire	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Douleur aux extrémités	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Myalgie	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Enflure des articulations	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur aux os	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur au flanc	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Douleur musculo-squelettique	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Arthrose	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Fasciite plantaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Arthrite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Bursite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fibromyalgie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Raideur musculo-squelettique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Myopathie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur au cou	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Déformation nasale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)</b>	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Tumeur pulmonaire	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Cancer de la prostate	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Carcinome basocellulaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	30 (30,3 %)	43 (43,9 %)
Anémie	16 (16,2 %)	20 (20,4 %)
Leucopénie	10 (10,1 %)	26 (26,5 %)
Thrombopénie	7 (7,1 %)	3 (3,1 %)
Neutropénie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Pancytopénie	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Anémie ferriprive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Polynucléose neutrophile	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles cardiaques</b>	11 (11,1 %)	8 (8,2 %)
Palpitations	2 (2,0 %)	4 (4,1 %)
Tachycardie	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Fibrillation auriculaire	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Tachycardie supraventriculaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Sclérose de la valve aortique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles héréditaires et congénitaux</b>	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Maladie polykystique des reins	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	8 (8,1 %)	6 (6,1 %)
Otalgie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Malaise à l'oreille	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Acouphènes	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Surdité de conduction	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Surdité unilatérale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble de la mastoïde	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésion cicatricielle du tympan	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles endocriniens</b>	7 (7,1 %)	13 (13,3 %)
Trouble cushingoïde	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)
Syndrome de sevrage des stéroïdes	2 (2,0 %)	5 (5,1 %)
<b>Troubles oculaires</b>	23 (23,2 %)	20 (20,4 %)
Vision trouble	3 (3,0 %)	5 (5,1 %)
Hémorragie conjonctivale	3 (3,0 %)	3 (3,1 %)
Conjonctivite	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Cyclophosphamide</b>
Manifestation indésirable	(n = 99)	(n = 98)
Larmoiement	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Hyperhémie oculaire	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Sécheresse oculaire	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur oculaire	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Glaucome	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Sensation anormale dans l'œil	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Cataracte	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperhémie conjonctivale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Diplopie	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Épisclérite	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Enflure oculaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Myodésopsie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de l'acuité visuelle	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Cataracte nucléaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Chalazion	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Rétinopathie diabétique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Écoulement oculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Œdème de la paupière	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Blépharoptose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypoesthésie oculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kératite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble du nerf optique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble périorbital	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Photopsie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Altération du réflexe pupillaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Décollement rétinien	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie rétinienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	<b>36 (36,4 %)</b>	<b>49 (50,0 %)</b>
Œdème périphérique	16 (16,2 %)	6 (6,1 %)
Fatigue	13 (13,1 %)	21 (21,4 %)
Pyrexie	8 (8,1 %)	13 (13,3 %)
Frissons	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)
Douleur thoracique	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Gêne thoracique	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Œdème	1 (1,0 %)	4 (4,1 %)
Asthénie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Malaise	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Maladie pseudo-grippale	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
Irritabilité	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur suspubienne	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Réaction liée à la perfusion	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Défaillance multiviscérale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Enflure	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>22 (22,2 %)</b>	<b>17 (17,3 %)</b>
Insomnie	14 (14,1 %)	12 (12,2 %)
Anxiété	1 (1,0 %)	5 (5,1 %)
Dépression	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Agitation	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Instabilité psychomotrice	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Nervosité	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Humeur dépressive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypomanie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>9 (9,1 %)</b>	<b>18 (18,4 %)</b>
Hématurie	3 (3,0 %)	5 (5,1 %)
Insuffisance rénale	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Insuffisance rénale aiguë	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Cystite hémorragique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rétention urinaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Néphrolithiase	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Protéinurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pyurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Atteinte rénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>	<b>8 (8,1 %)</b>	<b>3 (3,1 %)</b>
Irrégularité menstruelle	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Dysplasie du col	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dysfonction érectile	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Métrorragie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kyste ovarien	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie vaginale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Examens</b>	<b>38 (38,4 %)</b>	<b>61 (62,2 %)</b>
Hausse de l'ALT	13 (13,1 %)	15 (15,3 %)
Baisse de la numération leucocytaire	4 (4,0 %)	19 (19,4 %)
Hausse de l'hématocrite	7 (7,1 %)	13 (13,3 %)
Hausse de l'AST	5 (5,1 %)	11 (11,2 %)
Hausse de la créatininémie	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Cyclophosphamide</b>
Manifestation indésirable	(n = 99)	(n = 98)
Hausse du taux de protéine C réactive	6 (6,1 %)	8 (8,2 %)
Gain pondéral	6 (6,1 %)	6 (6,1 %)
Baisse de l'hémoglobine	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Hausse de la vitesse de sédimentation des hématies	2 (2,0 %)	7 (7,1 %)
Baisse de la numération plaquettaire	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hausse de l'urémie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Bruits respiratoires anormaux	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Souffle cardiaque	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hausse du RIN	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Leucocyturie	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hausse de la numération de polynucléaires neutrophiles non segmentés	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de l'albuminémie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Hausse du volume cytoplasmique moyen	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Hausse des transaminases	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Amaigrissement	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de la glycémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la lactico-déshydrogénase sanguine	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse de la kaliémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fluctuation de la température corporelle	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la clairance de la créatinine rénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la fréquence cardiaque	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse de la saturation en oxygène	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Réticulocytose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>23 (23,2 %)</b>	<b>29 (29,6 %)</b>
Hyperglycémie	7 (7,1 %)	9 (9,2 %)
Hypokaliémie	2 (2,0 %)	6 (6,1 %)
Hyperkaliémie	5 (5,1 %)	2 (2,0 %)
Anorexie	3 (3,0 %)	3 (3,1 %)
Hyponatrémie	1 (1,0 %)	4 (4,1 %)
Perte d'appétit	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)
Déshydratation	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Augmentation de l'appétit	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hypercalcémie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rétention liquidienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypocalcémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Diabète de type 2	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	51 (51,5 %)	43 (43,9 %)
Toux	13 (13,1 %)	11 (11,2 %)
Dyspnée	10 (10,1 %)	11 (11,2 %)
Épistaxis	11 (11,1 %)	6 (6,1 %)
Douleur oropharyngée	4 (4,0 %)	5 (5,1 %)
Hémoptysie	2 (2,0 %)	5 (5,1 %)
Congestion nasale	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hypersécrétion des sinus de la face	1 (1,0 %)	5 (5,1 %)
Sténose laryngée	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Trouble nasal	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Rhinorrhée	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Embolie pulmonaire	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Irritation de la gorge	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Respiration sifflante	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Dysphonie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur pleurétique	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Toux grasse	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Râles	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Bronchospasme	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Gêne oropharyngée	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Congestion sinusale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Granulomatose de Wegener	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Asthme	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sécheresse de la gorge	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infiltration pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Perforation de la cloison nasale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Érythème pharyngé	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Épanchement pleural	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypertension pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pneumatocèle pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Rhinite allergique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Stridor	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Resserrement de la gorge	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble des cordes vocales	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
<b>Troubles vasculaires</b>	28 (28,3 %)	18 (18,4 %)
Hypertension	12 (12,1 %)	5 (5,1 %)
Thrombose veineuse profonde	3 (3,0 %)	8 (8,2 %)
Bouffées vasomotrices	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Bouffées de chaleur	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hypotension	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Hypotension orthostatique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Pâleur	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Artériosclérose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Nécrose des extrémités	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Urgence hypertensive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infarctus	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Phlébite superficielle	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Phénomène de Raynaud	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	16 (10,1 %)	10 (5,1 %)
Réactions à la perfusion <sup>p</sup>	12 (12,1 %)	11 (11,2 %)
Hypersensibilité au médicament	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Hypersensibilité	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Allergie saisonnière	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Vascularite à ANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles)	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	44 (44,4 %)	48 (49,0 %)
Éruptions cutanées	10 (10,1 %)	17 (17,3 %)
Alopécie	9 (9,1 %)	18 (18,4 %)
Acné	7 (7,1 %)	4 (4,1 %)
Hyperhidrose	2 (2,0 %)	7 (7,1 %)
Prurit	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Sueurs nocturnes	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Lésion cutanée	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Purpura	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Enflure du visage	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Dermatite acnéiforme	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Érythème	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption maculaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Urticaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Dermatite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Toxidermie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ecchymose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

**Tableau 19. Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6<sup>e</sup> mois d'étude clinique\* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM ayant reçu du rituximab**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Manifestation indésirable	<b>Rituximab</b> <b>(n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide</b> <b>(n = 98)</b>
Dystrophie unguéale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption folliculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption généralisée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption maculopapuleuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption papuleuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sensation de brûlure cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dyschromie cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Exfoliation cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Nodule cutané	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Stries cutanées	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ulcère hémorragique cutané	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

\* Le plan de l'étude permettait de changer de traitement selon le meilleur jugement clinique, et 13 patients de chaque groupe de traitement ont reçu un deuxième traitement au cours des 6 mois d'étude.

<sup>a</sup> Les infections les plus fréquentes dans le groupe sous rituximab étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies urinaires et le zona.

<sup>b</sup> Les termes signalés le plus souvent dans le groupe sous rituximab étaient le syndrome de libération des cytokines, les bouffées vasomotrices, l'irritation de la gorge et les tremblements.

### **Information supplémentaire sur certains effets indésirables – GPA et PAM**

#### **Réactions à la perfusion**

Lors de l'étude clinique sur la GPA/PAM, les réactions à la perfusion étaient définies comme suit : toute manifestation indésirable survenant chez les patients admissibles à l'analyse d'innocuité dans les 24 heures suivant une perfusion et que les investigateurs jugeaient comme étant liée à la perfusion. Parmi les 99 patients traités par rituximab, 12 % en ont éprouvé au moins une. Toutes les réactions à la perfusion étaient de grade 1 ou 2 selon les critères de toxicité courants (CTC). Les plus fréquentes étaient le syndrome de libération de cytokines, les bouffées vasomotrices, l'irritation de la gorge et les tremblements. Le rituximab était administré en association avec des glucocorticoïdes intraveineux, ce qui aurait réduit l'incidence et l'intensité de ces manifestations.

#### **Infections**

Au 6<sup>e</sup> mois de l'étude RAVE, 62 % des patients (61 sur 99) du groupe prenant le rituximab avaient contracté une infection, par comparaison à 47 % des patients (46 sur 98) du groupe prenant le cyclophosphamide. Les infections étaient principalement légères à modérées et consistaient surtout en des infections des voies respiratoires supérieures, du zona et des infections des voies urinaires. L'incidence d'infections graves atteignait 11 % chez les patients traités par rituximab et 10 % chez les patients traités par cyclophosphamide. L'infection grave la plus souvent signalée dans le groupe sous rituximab était la pneumonie, à une fréquence de 4 %.

## **Affections malignes**

Au 6<sup>e</sup> mois de l'étude RAVE, une affection maligne avait été signalée dans chaque groupe de traitement. À la date de fermeture commune (la visite à 18 mois du dernier patient), 6 affections malignes ont été signalées chez 5 patients du groupe prenant le rituximab, tandis que 2 affections malignes ont été signalées chez 2 patients du groupe prenant le cyclophosphamide.

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

#### **Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

L'hypogammaglobulinémie (taux d'IgG ou d'IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab. Le total des infections ou la fréquence des infections graves n'ont pas augmenté après une telle chute du taux d'IgG ou d'IgM.

Des manifestations de neutropénie associée au traitement par rituximab, transitoires et légères ou modérées dans la plupart des cas, ont été observées lors des essais cliniques auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au cours du premier traitement. La neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration de rituximab.

Pendant les périodes contrôlées par placebo des études cliniques, 0,94 % (13 sur 1382) des patients traités par rituximab et 0,27 % (2 sur 731) des patients traités par placebo ont contracté une neutropénie grave (grade 3 ou 4). Lors de ces études, les taux de neutropénie grave étaient de 1,06 et de 0,53 cas par 100 années-patients, respectivement, après le premier traitement, tandis qu'ils étaient de 0,97 et de 0,88 cas par 100 années-patients, respectivement, après plusieurs traitements. C'est pourquoi la neutropénie ne peut être considérée comme un effet indésirable du traitement que dans le cadre du premier traitement. Le délai de survenue de la neutropénie était de durée variable. Pendant les essais cliniques, aucune hausse de la fréquence des infections graves associées à la neutropénie n'a été observée, et la plupart des patients ont continué de recevoir d'autres traitements par rituximab après des épisodes de neutropénie.

#### **Patients atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)**

L'hypogammaglobulinémie (taux d'IgA, d'IgG ou d'IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients atteints de GPA ou de PAM traités par rituximab. Après 6 mois, dans le groupe sous rituximab, 27 % (21/79), 58 % (40 sur 69) et 51 % (35 sur 69) des patients qui affichaient des taux normaux d'immunoglobuline au départ présentaient de faibles taux d'IgA, d'IgG et d'IgM, respectivement, contre 25 % (17 sur 67), 50 % (30 sur 60) et 46 % (31 sur 68) des patients du groupe sous cyclophosphamide. On n'a noté aucune hausse du taux d'infections en général ou d'infections graves chez les patients présentant un faible taux d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

Lors de l'étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif visant à établir la non-infériorité du rituximab dans le traitement de la GPA et de la PAM, 24 % (20 sur 83) des patients du groupe sous rituximab (traitement unique) et 23 % (20 sur 87) des patients du groupe sous cyclophosphamide ont présenté une neutropénie de grade 3 ou supérieur selon les critères de toxicité courants. La neutropénie n'a pas été associée à une hausse des taux d'infection grave observée chez les patients traités par rituximab. L'effet de plusieurs traitements par rituximab sur l'apparition d'une neutropénie chez les patients atteints de GPA ou de PAM n'a pas été étudié dans les essais cliniques.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

### **Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi appelée granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)**

Dans le cadre de la surveillance continue de l'innocuité du médicament biologique de référence, Rituxan<sup>MD</sup>, après la commercialisation de ce produit, les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et on s'attend à ce qu'elles surviennent, si ce n'est déjà fait, chez des patients atteints de GPA ou de PAM.

#### **Infections et infestations**

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et de réactivation d'une hépatite B ont été signalés.

#### **Organisme entier**

Des cas de réaction évoquant une maladie du sérum ont été signalés.

#### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

De très rares cas d'épidermolyse bulleuse toxique et de syndrome de Stevens-Johnson ont été observés, dont certains ont eu une issue mortelle.

#### **Troubles du sang et du système lymphatique**

Des manifestations neutropéniques, y compris une neutropénie grave tardive et persistante, ont été signalées rarement après la commercialisation du médicament et ont été associées à des infections mortelles dans certains cas.

#### **Troubles du système nerveux**

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou de leucoencéphalopathie postérieure réversible ont été signalés. Les signes et les symptômes dont il était question comprenaient des troubles visuels, des céphalées, des crises épileptiques et une altération de l'état mental, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic doit être confirmé par une technique d'imagerie du cerveau. Dans les cas signalés, des facteurs de risque avérés étaient présents, notamment l'hypertension, le traitement immunosuppresseur ou d'autres traitements concomitants.

#### **Troubles généraux et réactions au point d'injection**

Des réactions graves liées à la perfusion, dont l'issue a été mortelle, ont été signalées depuis la commercialisation du produit (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique**

La fréquence des effets indésirables mentionnés dans cette section (rares, très rares) est fondée sur l'exposition estimée après la commercialisation du produit et en grande partie sur des données tirées des déclarations non sollicitées.

D'autres cas de réactions graves liées à la perfusion ont été signalés après la commercialisation du rituximab (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La surveillance continue de l'innocuité du rituximab après la commercialisation du produit a permis d'observer les effets indésirables graves énumérés ci-après.

## **Sang et système lymphatique**

Neutropénie : Dans de rares cas, une neutropénie est apparue plus de 4 semaines après la dernière perfusion de rituximab. Des cas de thrombopénie aiguë réversible, liée à la perfusion, ont été signalés.

Dans le cadre d'études réalisées sur le rituximab après sa commercialisation, chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström, des élévations passagères du taux sérique d'IgM ont été observées après le début du traitement et pourraient être associées à une hyperviscosité et à des symptômes apparentés. Le taux d'IgM est habituellement redescendu au moins à sa valeur initiale dans les 4 mois suivant l'administration de rituximab ou le début du traitement.

## **Organisme entier**

Des cas d'anaphylaxie, de mucosite et de réactions ressemblant à la maladie du sérum ont été signalés rarement.

## **Appareil cardiovasculaire**

De graves manifestations cardiaques, incluant insuffisance cardiaque congestive et infarctus du myocarde, ont été observées, principalement chez des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique, et elles étaient surtout associées à des réactions à la perfusion. De très rares cas de vascularite, principalement cutanée comme la vascularite leucocytoclasique, et d'insuffisance cardiaque mortelle ont été signalés.

## **Infections et infestations**

Une réactivation du VHB, entraînant parfois une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, a été signalée chez des patients porteurs d'une hémopathie maligne traités par rituximab. La majorité des patients avaient reçu du rituximab en association avec une chimiothérapie (voir la section **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

D'autres infections virales graves, soit nouvelles, soit réactivées ou exacerbées, ont été signalées, dont certaines ont été mortelles. La majorité des patients avaient reçu du rituximab en association avec une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Des exemples d'infections virales graves seraient des infections causées par des herpèsvirus (cytomégalovirus [CMV], virus varicelle-zona et virus de l'herpès), le virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) et le virus de l'hépatite C (voir la section **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La progression d'un sarcome de Kaposi préexistant a été observée chez des patients exposés au rituximab. Ces cas sont survenus dans le cadre d'un traitement pour une indication non approuvée, et la majorité de ces patients étaient séropositifs pour le VIH.

On a signalé, dans de très rares cas, une hausse des infections mortelles liées à un lymphome dû au VIH lorsque le rituximab était utilisé en concomitance avec une chimiothérapie.

## **Système immunitaire**

Une neuropathie paranéoplasique, une encéphalomyélite et une polymyosite ont été signalées en de rares occasions. Autres manifestations indésirables rares : névrite optique, uvéite, vascularite, syndrome ressemblant à la maladie du sérum ou syndrome pseudo-lupique, pleurésie et arthrite. De très rares cas de vascularite généralisée ont été signalés.

## **Système nerveux**

Des cas de neuropathie crânienne avec ou sans neuropathie périphérique ont été rarement observés. Des signes et des symptômes de neuropathie crânienne, comme une diminution importante de l'acuité visuelle, une baisse de l'acuité auditive, une perte d'autres sens et une paralysie du nerf facial, sont survenus à diverses occasions plusieurs mois après la fin du traitement par rituximab.

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou de leucoencéphalopathie postérieure réversible ont été signalés. Les signes et les symptômes dont il était question comprenaient des troubles visuels, des céphalées, des crises épileptiques et une altération de l'état mental, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic doit être confirmé par une technique d'imagerie du cerveau. Dans les cas signalés, des facteurs de risque avérés étaient présents, notamment la maladie sous-jacente, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur ou la chimiothérapie.

## **Appareil respiratoire**

Une insuffisance respiratoire et une infiltration pulmonaire dans le contexte de réactions à la perfusion (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Outre les manifestations pulmonaires liées aux perfusions, des cas de pneumopathie interstitielle, dont certains ont eu une issue fatale, ont été signalés; épanchement pleural et pneumonie.

## **Peau et annexes cutanées**

De graves réactions cutanées bulleuses (incluant l'épidermolyse bulleuse toxique et le syndrome de Stevens-Johnson) et un pemphigus, parfois mortels, ont été signalés en de rares occasions.

## **Système urogénital**

Insuffisance rénale.

# **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

## **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

Aucune interaction médicamenteuse grave n'avait été observée au moment de l'approbation.

## **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec le rituximab. Néanmoins, les données actuelles portent à croire que le rituximab n'a aucun effet sur la pharmacocinétique des agents utilisés en association avec ce produit.

## **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction avec des comportements n'a été établie.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec le rituximab. La tolérabilité de l'administration simultanée ou séquentielle de rituximab avec des protocoles de chimiothérapie autres que les protocoles CHOP et CVP ou avec des agents susceptibles de causer une déplétion de cellules B normales n'est pas bien définie.

Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse a été observée chez des patients recevant l'association rituximab et cisplatine. Si cette association est prescrite, il faut faire preuve d'une extrême prudence et surveiller étroitement la fonction rénale.

Selon les données tirées du nombre limité de patients de l'étude BO17072 atteints de LLC traités au préalable, l'administration concomitante de rituximab et de fludarabine ou de cyclophosphamide ne semble pas avoir eu d'effet sur la pharmacocinétique de ces dernières.

L'administration concomitante de méthotrexate n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### **Utilisation concomitante d'agents biologiques et d'ARMM autres que le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde**

Les données d'innocuité liées à l'emploi d'agents biologiques ou d'ARMM autres que le méthotrexate chez les patients ayant subi une déplétion des cellules B périphériques à la suite d'un traitement par rituximab sont limitées. Il faut rechercher attentivement tout signe d'infection chez les patients qui reçoivent de façon concomitante un agent biologique ou un ARMM.

Lors du programme d'essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, 373 patients traités par rituximab ont reçu un traitement subséquent par d'autres ARMM, dont un ARMM biologique dans 240 cas. Chez ces patients, le taux d'infection grave pendant le traitement par rituximab (avant de recevoir l'ARMM biologique) était de 6,1 cas par 100 années-patients, comparativement à 4,9 cas par 100 années-patients après l'administration subséquente de l'ARMM biologique.

#### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-aliments n'a été menée avec le rituximab.

#### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été menée avec le rituximab.

#### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-tests de laboratoire n'a été menée avec le rituximab.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le rituximab se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 (antigène de différenciation restreint aux lymphocytes B humains, Bp35), une protéine transmembranaire hydrophobe ayant un poids moléculaire d'environ 35 kDa située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène est aussi exprimé sur plus de 90 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de type B, mais on ne le retrouve pas sur les cellules souches hématopoïétiques, ni sur les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus sains. L'antigène CD20 régule une ou plusieurs étapes précoces du processus d'activation pour l'initiation du cycle cellulaire et la différenciation cellulaire, et fonctionne vraisemblablement comme un canal calcique. L'antigène CD20 ne se détache pas de la surface cellulaire et n'est pas internalisé après liaison à l'anticorps. On ne retrouve pas d'antigène CD20 libre dans la circulation.

Les lymphocytes de type B auraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde et de la synovite chronique qui lui est associée. Chez les sujets atteints, il est possible que les lymphocytes B puissent agir à diverses étapes de la cascade inflammatoire et auto-immune, notamment au niveau de la production du facteur rhumatoïde (FR) et d'autres auto-

anticorps, de la présentation d'antigènes, de l'activation des cellules T ou de la production de cytokines pro-inflammatoires. La déplétion des cellules B ayant l'antigène de surface CD20 a été reliée à une baisse des cytokines pro-inflammatoires dans le tissu synovial rhumatoïde.

### 10.1 Mode d'action

Le domaine Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 présent sur les lymphocytes B, et le domaine Fc recrute des fonctions effectrices immunitaires pour la médiation de la lyse des cellules B *in vitro*. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire incluent une cytotoxicité dépendant du complément et une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. On a montré que l'anticorps déclenchait l'apoptose dans la lignée DHL-4 des lymphomes B humains.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la durée de la déplétion des cellules B dans le sang périphérique a été variable. La majorité des patients ont reçu un autre traitement avant la restauration complète des cellules B. Certains patients ont présenté une déplétion des cellules B sur une longue période (2 ans ou plus) après leur dernière dose de rituximab.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Réaction croisée dans les tissus sains

On a observé la fixation du rituximab sur des cellules lymphoïdes dans le thymus, la pulpe blanche de la rate et la majorité des lymphocytes B du sang périphérique et des ganglions lymphatiques. On a observé peu ou pas de fixation de cet anticorps dans les tissus non lymphoïdes examinés.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Lymphome non hodgkinien (LNH)

Chez les patients qui ont reçu des doses uniques de 10, 50, 100, 250 ou 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse, les concentrations sériques et la demi-vie du rituximab étaient proportionnelles à la dose. Chez 9 patients ayant reçu quatre doses de 375 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse, la demi-vie sérique moyenne était de 59,8 heures (extrêmes : 11,1 à 104,6 heures) après la première perfusion et de 174 heures (extrêmes : 26 à 442 heures) après la quatrième perfusion. L'important écart concernant les demi-vies peut refléter la différence de charge tumorale entre les patients et les changements survenus dans les populations de cellules B (normales et malignes) CD20 positives à la suite d'administrations répétées.

Une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab a été administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine à quatre reprises chez 166 patients. Les concentrations sériques maximale et minimale de rituximab étaient inversement corrélées avec les valeurs initiales en ce qui concerne le nombre de cellules B circulantes CD20 positives et la charge tumorale. Les concentrations sériques médianes à l'état d'équilibre étaient plus élevées chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs; aucune différence n'a toutefois été observée dans la vitesse d'élimination déterminée par la demi-vie sérique. Les concentrations sériques étaient plus élevées chez les patients présentant les sous-types B, C et D selon la classification IWF (*International Working Formulation*) plutôt que le sous-type A. Le rituximab était décelable dans le sérum des patients trois à six mois après la fin du traitement.

Le profil pharmacocinétique du rituximab administré à raison de six perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> en association avec six cycles de chimiothérapie de type CHOP était semblable à celui du rituximab seul.

L'administration de rituximab a entraîné une déplétion rapide et soutenue des cellules B circulantes et des cellules B localisées dans des tissus. Chez sept des huit patients qui avaient reçu des doses uniques de rituximab égales ou supérieures à 100 mg/m<sup>2</sup>, des biopsies de

ganglions lymphatiques effectuées 14 jours après le traitement ont révélé une diminution du pourcentage de cellules B. On a noté une déplétion des cellules B circulantes (évaluée d'après les cellules CD19 positives) lors de l'administration des trois premières doses, et cette déplétion s'est maintenue pendant une période allant jusqu'à 6 à 9 mois après le traitement chez 83 % des 166 patients de l'étude pivot. Un des patients répondeurs (1 %) n'a pas présenté de déplétion importante des cellules CD19 positives après la troisième perfusion de rituximab comparativement à 19 % des patients non répondeurs. L'augmentation des cellules B a débuté environ six mois après la fin du traitement. Les taux médians de cellules B étaient revenus à la normale douze mois après la fin du traitement.

On a observé des diminutions soutenues et statistiquement significatives des concentrations sériques d'IgM et d'IgG du 5<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> mois après l'administration du rituximab. Les concentrations sériques d'IgG ou d'IgM n'étaient toutefois inférieures aux valeurs normales que chez 14 % des patients.

Le nombre des cellules B périphériques a baissé sous les valeurs normales après la première dose de rituximab. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, les cellules B ont recommencé à augmenter dans les 6 mois qui ont suivi le traitement et sont généralement revenues aux valeurs normales dans les 12 mois suivant la fin du traitement, mais il arrive parfois que ce délai soit plus long. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate des cellules B dans le sang périphérique a été observée après l'administration de deux perfusions de 1000 mg de rituximab à 14 jours d'intervalle. À la semaine 24, la numération des cellules B périphériques a commencé à augmenter et présentait des signes de régénération chez la majorité des patients à la semaine 40, que le rituximab soit administré en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

#### *Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B*

L'élimination et la distribution n'ont pas été beaucoup étudiées chez les patients porteurs d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, mais les données disponibles indiquent que les taux sériques de rituximab chez ces patients sont semblables à ceux que l'on retrouve chez les sujets qui ont un LNH de faible grade ou folliculaire après un traitement à doses similaires.

#### **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur la population non traitée et atteinte de LLC. Le rituximab a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> au premier cycle de traitement, puis de 500 mg/m<sup>2</sup> pour les cinq cycles suivants en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide chez les patients atteints de LLC ayant déjà été traités et présentant une faible charge tumorale (numération absolue des lymphocytes < 25 × 10<sup>9</sup>/L). Les valeurs moyennes (± ÉT) de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-τ</sub> étaient de 175 ± 76 µg/mL et de 728 ± 488 µg·j/mL, respectivement, après le premier cycle de traitement (N = 21). Après la cinquième perfusion à raison de 500 mg/m<sup>2</sup> (N = 15), les valeurs moyennes (± ÉT) de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-τ</sub> étaient de 408 ± 199 µg/mL et de 4 080 ± 2 400 µg·j/mL, respectivement.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

Après deux perfusions intraveineuses de 1000 mg de rituximab à deux semaines d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne a été de 20,8 jours (extrêmes : 8,58 à 35,9 jours), la clairance générale moyenne, de 0,23 L/jour (extrêmes : 0,091 à 0,67 L/jour) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, de 4,6 L (extrêmes : 1,7 à 7,51 L). L'analyse pharmacocinétique de population à l'égard de ces mêmes données a montré des valeurs moyennes semblables pour la clairance générale (0,26 L/jour) et la demi-vie (20,4 jours). Cette analyse de population a aussi révélé que la surface corporelle (SC) et le sexe étaient les covariables les plus significatives pour expliquer la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. Après ajustement

pour la SC, les hommes présentaient un plus grand volume de distribution et une clairance plus rapide que les femmes. Les différences pharmacocinétiques reliées au sexe n'ont pas été jugées pertinentes sur le plan clinique et n'exigent donc pas d'ajustement posologique.

Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab ont été évalués après l'administration de deux doses i.v. de 500 mg et de 1000 mg les jours 1 et 15 de quatre études (WA17047, WA17045, WA17044, U3384G). Lors de toutes ces études, les paramètres étaient proportionnels à la dose dans les limites de la gamme posologique étudiée.

**Tableau 20. Paramètres pharmacocinétiques moyens du rituximab**

	<b>C<sub>1re</sub> (µg/mL)</b>	<b>C<sub>2e</sub> (µg/mL)</b>	<b>t<sub>½</sub> (jours)</b>
<b>2 × 0,5 g lors du traitement 1</b>			
WA17047	171 ± 54 (32)	198 ± 58 (29)	14,83 ± 5,78 (39)
WA17045	157 ± 45,9 (29)	183 ± 54,7 (30)	15,65 ± 5,12 (33)
WA17044	164 ± 41 (25)	193 ± 61 (32)	16,38 ± 6,06 (37)
<b>2 × 0,5 g lors du traitement 2</b>			
WA17047	170 ± 38 (22)	ID	ID
WA17045	ID	ID	ID
WA17044	175 ± 41 (24)	207 ± 69 (33)	19,37 ± 5,97 (31)
<b>2 × 1 g lors du traitement 1</b>			
WA17047	341 ± 84 (25)	404 ± 102 (25)	16,89 ± 5,36 (32)
WA17045	318 ± 85,8 (27)	381 ± 98,3 (26)	18,50 ± 5,82 (31)
WA17044	312 ± 103 (33)	365 ± 126 (34)	17,95 ± 6,21 (35)
U3384G	298 ± 91,2 (30,6)	355 ± 112 (31,4)	21,2 ± 8,2 (38,7)
<b>2 × 1 g lors du traitement 2</b>			
WA17047	370 ± 101 (27)	ID	ID
WA17045	ID	ID	ID
WA17044	348 ± 89 (26)	386 ± 132 (34)	21,82 ± 6,39 (29)
U3384G	317 ± 107 (33,8)	377 ± 120 (31,8)	20,9 ± 5,77 (27,6)

C<sub>1re</sub> = concentration après la première perfusion; C<sub>2e</sub> = concentration après la deuxième perfusion

Toutes les valeurs sont des moyennes ± écart type (coefficient de variation – %)

ID = indéterminé

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients n'ayant pas répondu adéquatement aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ont été semblables, après l'administration du même schéma posologique (2 × 1000 mg, i.v., à deux semaines d'intervalle), avec une concentration sérique maximale moyenne de 369 µg/mL et une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours.

### **Granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et polyangéite microscopique (PAM)**

Chez les patients atteints de GPA/PAM, le taux de lymphocytes B CD19 dans le sang périphérique a baissé jusqu'au-dessous du seuil de 10 cellules/µL après les deux premières perfusions de rituximab et est demeuré à ce niveau chez la plupart des patients jusqu'au mois 6.

La clairance moyenne du rituximab était de 0,313 L/jour (extrêmes : de 0,116 à 0,726 L/jour), tandis que son volume de distribution était de 4,50 L (extrêmes : de 2,25 à 7,39 L).

## **Populations et états pathologiques particuliers**

### **Enfants**

L'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du rituximab.

### **Personnes âgées**

L'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du rituximab.

### **Sexe**

Le sexe des patients n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du rituximab.

### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique du rituximab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du rituximab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

### *Fiole non ouverte*

Conserver les fioles de RIABNI au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

### *Solution diluée*

- Solution de chlorure de sodium à 0,9 %

La solution de RIABNI pour perfusion préparée dans des conditions aseptiques avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % est physiquement et chimiquement stable pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C, et pendant 24 heures de plus à ≤ 30 °C.

- Solution de dextrose à 5 %

La solution de RIABNI pour perfusion préparée dans des conditions aseptiques avec une solution de dextrose à 5 % est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, et pendant 24 heures de plus à la température ambiante.

Puisque RIABNI ne contient aucun agent de conservation antimicrobien, la solution pour perfusion diluée doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) au maximum 7 jours lorsqu'elle est préparée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, et au maximum 24 heures lorsqu'elle est préparée avec une solution de dextrose à 5 %.

L'administration doit être conforme aux normes de pratique aseptique de préparation de solutés intraveineux.

### ***Incompatibilités***

Aucune incompatibilité entre RIABNI et les poches de polyéthylène, de polypropylène ou de polychlorure de vinyle n'a été observée.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout, et il ne faut pas non plus les jeter dans les ordures ménagères. Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, le cas échéant.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

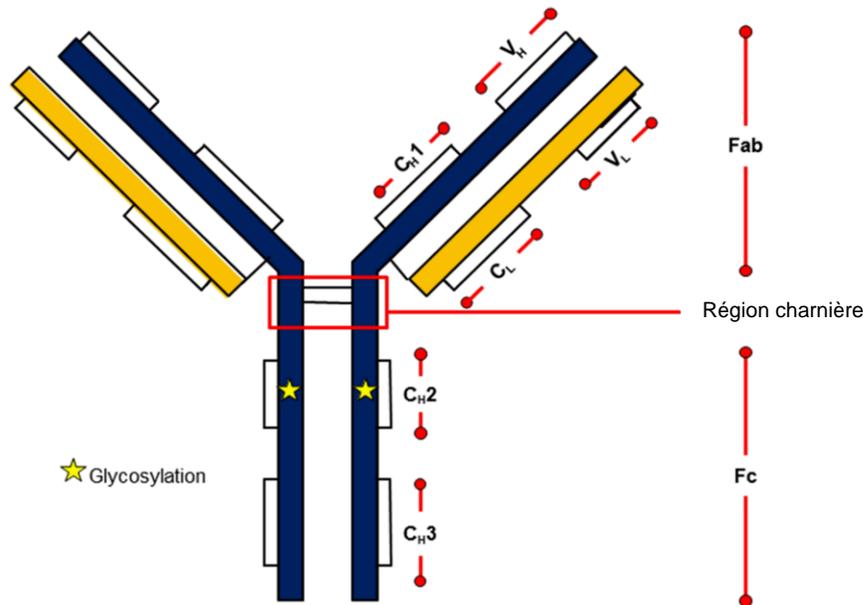
Nom propre : rituximab

Nom chimique : anticorps monoclonal anti-CD20

Formule moléculaire et masse moléculaire :

chaîne lourde –  $C_{2197}H_{3389}N_{577}O_{676}S_{16}$ , chaîne légère –  $C_{1016}H_{1577}N_{273}O_{328}S_6$ , environ 145 kDa

Formule de structure : Chaque chaîne lourde se compose de 451 acides aminés et comprend 4 liaisons disulfures. Chaque chaîne légère se compose de 213 acides aminés et comprend 2 liaisons disulfures. Chaque chaîne lourde comprend une glycane à liaison N-terminale liée à un site de glycosylation consensuel situé sur l'asparagine 301.



Les chaînes lourdes sont bleues et les chaînes légères sont orangées.

V<sub>H</sub> est le domaine variable de la chaîne lourde.

C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 et C<sub>H</sub>3 sont les domaines constants de la chaîne lourde.

V<sub>L</sub> est le domaine variable de la chaîne légère.

C<sub>L</sub> est le domaine constant de la chaîne légère.

#### Caractéristiques du produit

Propriétés physicochimiques : RIABNI (rituximab) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique. Il s'agit d'une immunoglobuline de la sous-classe G1 (IgG1) constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères kappa. L'anticorps est produit par une culture de cellules mammaliennes (cellules ovariennes du hamster chinois) en suspension et est purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, ainsi que par des procédés spécifiques d'inactivation et d'élimination virales.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité de RIABNI et du médicament biologique de référence comprennent :

- Une étude randomisée, à double insu visant à comparer l'efficacité, l'innocuité, de même que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de RIABNI à ceux de Rituxan et de MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave recevant un traitement de fond par méthotrexate et ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance à au moins un anti-TNF.
- Une étude randomisée, à double insu visant à comparer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de RIABNI à celles de Rituxan chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type B folliculaire et présentant une faible charge tumorale.

Un aperçu de la conception des études cliniques et des caractéristiques démographiques des sujets admis à chacune des études est présenté au Tableau 21.

**Tableau 21. Conception des essais et caractéristiques démographiques des sujets – études comparatives sur RIABNI et le rituximab de référence**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Produit évalué, posologie et voie d'administration	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (année [extrêmes])	Sexe (n)
20130108 Pharmacocinétique	Étude de phase I/III randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par produits actifs, comportant 3 groupes et l'administration de doses multiples, menée auprès de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave	Perfusion i.v. de 1000 mg de RIABNI, de Rituxan <sup>a</sup> ou de MabThera les jours 1 et 15 (dose 1) et les semaines 24 et 26 (dose 2)	Sujets randomisés : 311  RIABNI : 104 Rituxan : 103 MabThera : 104	Ensemble des sujets : 55,9 (22-79)  RIABNI : 54,6 (22-79) Rituxan : 56,4 (27-77) MabThera : 56,8 (24-79)	Hommes : 47  Femmes : 264
20130109 Efficacité et innocuité	Étude de phase III, randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par produit actif, comportant 2 groupes et l'administration de doses multiples, menée auprès de patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B folliculaire de grade 1, 2 ou 3a confirmé par un examen histologique et présentant une faible charge tumorale	Perfusion i.v. de 375 mg/m <sup>2</sup> de RIABNI ou de Rituxan chaque semaine pendant 4 semaines, suivie de doses administrées la semaine 12 et la semaine 20	Sujets randomisés : 256  RIABNI : 128 Rituxan : 128	Ensemble des sujets : 57,9 (24-84)  RIABNI : 57,6 (24-79) Rituxan : 58,2 (25-84)	Hommes : 126  Femmes : 130

Rituxan = rituximab provenant des États-Unis; MabThera = rituximab provenant de l'Union européenne; i.v. = intraveineuse.

<sup>a</sup> Les sujets qui ont d'abord reçu Rituxan après la randomisation sont ensuite passés à RIABNI à 1000 mg x 2 perfusions i.v. administrées à 2 semaines d'écart, soit la semaine 24 et la semaine 26, pour la deuxième dose afin d'évaluer les effets possibles d'une telle transition sur les plans de l'innocuité et de l'immunogénicité.

## 14.2 Résultats des études

### Efficacité

#### Étude 20130109 (lymphome non hodgkinien)

L'étude 20130109 a été conçue de façon à identifier toute différence significative possible sur le plan clinique en ce qui concerne l'efficacité de RIABNI et de Rituxan. L'étude randomisée, à double insu et contrôlée par produit actif comportait 2 groupes de sujets adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire de grade 1, 2 ou 3a présentant une faible charge tumorale.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) à la semaine 28, lequel faisait l'objet d'une comparaison entre les deux groupes sur la base de la différence de risque (DR). Les résultats de l'analyse initiale concernant le TRG à la semaine 28, selon les données d'une évaluation centrale indépendante de la maladie réalisée à l'insu, sont présentés au Tableau 22. L'estimation ponctuelle de la DR pour le TRG entre les groupes de traitement (RIABNI et Rituxan) était de 7,7 % (IC à 95 % : -3,2, 18,6). Les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % se situaient à l'intérieur de la marge de non-infériorité prédéfinie de -15 % et de la marge de non-supériorité prédéfinie de +35,5 %. Ces résultats montrent que RIABNI et Rituxan ont une efficacité comparable.

**Tableau 22. Résumé des données sur le taux de réponse global à la semaine 28 dans l'étude 20130109 – analyse initiale de l'efficacité selon une évaluation centrale indépendante de la maladie (ensemble d'analyse intégral modifié)**

Paramètre	RIABNI (N = 123)	Rituxan (N = 124)
TRG <sup>a</sup> [n (%)]	96 (78,0)	87 (70,2)
IC à 95 % pour le TRG (%)	(70,7, 85,4)	(62,1, 78,2)
DR (RIABNI – Rituxan) <sup>b</sup> (%)		7,7
IC bilatéral à 95 %		(-3,2, 18,6)

Rituxan = rituximab provenant des États-Unis; ensemble d'analyse intégral modifié : comprend l'ensemble des sujets randomisés chez qui les données initiales permettaient de conclure à la présence de la maladie d'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu.

<sup>a</sup> Le TRG est défini comme le pourcentage de sujets obtenant une meilleure réponse globale correspondant à une réponse complète, à une réponse partielle ou à une réponse complète non confirmée selon les critères de l'IWG pour le lymphome non hodgkinien.

<sup>b</sup> L'estimation ponctuelle et les IC ont été calculés au moyen d'un modèle linéaire généralisé comportant un ajustement en fonction de facteurs de stratification au moment de la randomisation, soit la région géographique et le groupe d'âge.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Pharmacocinétique

##### Étude 20130108 – étude comparative sur la pharmacocinétique (polyarthrite rhumatoïde)

Lors de la comparaison de RIABNI à Rituxan (É.-U.), de RIABNI à MabThera et de Rituxan (É.-U.) à MabThera sur le plan des paramètres pharmacocinétiques, les intervalles de confiance (IC) à 90 % relatifs aux rapports des moyennes géométriques se situaient entièrement à l'intérieur des limites prédéfinies de 80 % à 125 % pour les paramètres de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub>. Par conséquent, la similarité pharmacocinétique de RIABNI et de Rituxan a été confirmée.

Les analyses statistiques des paramètres pharmacocinétiques de RIABNI et de Rituxan sont présentées au Tableau 23.

**Tableau 23. Résumé de l'analyse statistique des paramètres pharmacocinétiques de RIABNI et de Rituxan (étude 20130108; population de l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques)**

Paramètre	Moyenne géométrique (méthode des MC) [n]		Rapport (%) des moyennes géométriques (méthode des MC)	IC à 90 %
	Moyenne arithmétique (CV en %)			
	RIABNI	Rituxan		
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	146369 [99]	155240 [96]	96,0	0,8950, 1,0303
	153698 (34,3)	163498 (33,7)		
ASC <sub>inf</sub> (µg•h/mL)	149398 [94]	158529 [94]	95,7	0,8870, 1,0323
	157772 (36,2)	167533 (34,9)		
C <sub>max</sub> (µg/mL)	361 [96]	372 [93]	98,4	0,9356, 1,0348
	371 (23,5)	384 (24,7)		
T <sub>max</sub> (heure) – médiane [n] (min.-max.)	3,57 [96] (2,17-49,58)	4,12 [93] (0,00-10,83)		
T <sub>½</sub> (heure) – moyenne [n] (ÉT)	355,30 [96] (108,57)	355,42 [96] (110,81)		

Rituxan = rituximab provenant des États-Unis; ASC<sub>T</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du départ jusqu'à la dernière concentration mesurable et correspondant à l'analyse des données concernant l'ASC<sub>0-12sem</sub>; ASC<sub>inf</sub> = aire sous la courbe de la concentration sérique du médicament en fonction du temps, du départ jusqu'à l'infini; C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale observée; CV = coefficient de variation; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; max. = maximum; MC = moindre carré; min. = minimum; n = nombre d'observations disponibles; T<sub>max</sub> = temps nécessaire à l'atteinte de la concentration sérique maximale observée; T<sub>½</sub> = demi-vie d'élimination terminale.

## 14.4 Immunogénicité

La comparaison de l'incidence des anticorps entre différentes études et entre différents produits peut être trompeuse en raison des variations attribuables au type, à la sensibilité et à la spécificité de la méthode d'analyse employée.

### Étude 201301018 (polyarthrite rhumatoïde)

Dans l'étude 20130108, le résultat d'au moins une évaluation des anticorps anti-médicament réalisée au cours de l'étude était disponible pour la totalité des 311 sujets (100 %) inclus dans l'ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité. Un total de 7 sujets (6,7 %) du groupe RIABNI, de 10 sujets (9,6 %) du groupe MabThera et de 6 sujets (5,8 %) du groupe Rituxan ont obtenu un résultat positif relativement à la présence d'anticorps anti-médicament liants au moment de l'évaluation initiale; 2 sujets (1,9 %), 2 sujets (1,9 %) et 3 sujets (2,9 %) des groupes respectifs ont obtenu un résultat positif relativement à la présence d'anticorps anti-médicament neutralisants lors de l'évaluation initiale.

Après l'évaluation initiale, entre le jour 1 et la première perfusion de la deuxième dose, des anticorps anti-médicament liants sont apparus chez 13 sujets (13,4 %) du groupe RIABNI, 10 sujets (10,6 %) du groupe MabThera et 19 sujets (19,6 %) du groupe Rituxan. Après l'évaluation initiale, entre le jour 1 et la semaine 48 ou la fin de l'étude, des anticorps anti-médicament liants sont apparus chez 14 sujets (14,4 %) du groupe RIABNI et 13 sujets (13,8 %) du groupe MabThera. Après l'évaluation initiale, des anticorps anti-médicament neutralisants sont apparus chez 8 sujets (8,2 %) du groupe RIABNI et 4 sujets (4,3 %) du groupe MabThera.

### Étude 20130109 (lymphome non hodgkinien)

Dans l'étude 20130109, le résultat d'au moins une évaluation des anticorps anti-médicament réalisée au cours de l'étude était disponible pour la totalité des 254 sujets (100 %) inclus dans l'ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité. Les résultats ont été positifs relativement à la présence d'anticorps anti-médicament liants chez 1 sujet (0,8 %) du groupe RIABNI et chez 3 sujets (2,4 %) du groupe Rituxan lors de l'évaluation initiale ou avant l'évaluation initiale. Aucun sujet n'a obtenu un résultat positif en ce qui concerne la présence d'anticorps anti-médicament neutralisants au moment de l'évaluation initiale. Après l'évaluation initiale, entre le jour 1 et la semaine 28 ou la fin de l'étude, des anticorps anti-médicament liants sont apparus chez 3 sujets (2,4 %) du groupe RIABNI et 1 sujet (0,8 %) du groupe Rituxan. Après l'évaluation initiale, des anticorps anti-médicament neutralisants sont apparus chez 1 sujet (0,8 %) du groupe RIABNI et 1 sujet (0,8 %) du groupe Rituxan.

## 14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

\* La médiane du temps écoulé avant toute manifestation clinique (p. ex., survie sans progression [SSP] ou survie globale [SG]) a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier (voir le tableau des résultats de l'essai ci-dessous).

## LYMPHOME NON HODGKINIEN

**Tableau 24. Lymphome non hodgkinien folliculaire – monothérapie**

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats			
					Réponse complète (RC)	Réponse partielle (RP)	Taux de réponse global (TRG)	IC à 95% (TRG)
Essai ouvert, multicentrique, à un groupe, de phase III	Rituximab à 375 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. 1 fois par semaine à 4 reprises	N = 166	58 (22-79)	H : 105 (63 %) F : 61 (37 %)	10/166 (6 %)	70/166 (42 %)	80/166 (48 %)	41-56 %

### Lymphome non hodgkinien folliculaire – monothérapie

Une étude multicentrique ouverte portant sur un seul groupe a été menée auprès de 166 patients présentant un LNH de type B, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant, auxquels on a administré une fois par semaine à quatre reprises 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab en perfusion intraveineuse. Les patients dont la masse tumorale excédait 10 cm ou dont le nombre de lymphocytes par µL dans le sang périphérique excédait 5000 ont été exclus de l'étude. Les résultats sont présentés au Tableau 24. Le taux de réponse global était de 48 % (80 sur 166) et comprenait 6 % (10 sur 166) de réponses complètes et 42 % (70 sur 166) de réponses partielles. Les signes et symptômes liés à la maladie (y compris les symptômes B) étaient présents chez 23 % (39 sur 166) des patients au début de l'étude et ont disparu chez 64 % (25 sur 39) d'entre eux. Le délai médian avant le début de la réponse était de 50 jours, et on prévoit une durée médiane de la réponse de 10 à 12 mois.

Dans une analyse multivariée, le taux de réponse global était plus élevé chez les patients présentant les sous-types histologiques B, C et D selon la classification IWF plutôt que le sous-type A (58 % comparativement à 12 %), chez les patients dont la lésion la plus grosse avait un diamètre inférieur à 5 cm plutôt que supérieur à 7 cm (53 % comparativement à 38 %), ainsi que chez ceux dont la rechute était chimiosensible plutôt que chimiorésistante (définie par une durée de réponse inférieure à 3 mois) (53 % comparativement à 36 %). Le taux de réponse global chez les patients précédemment traités par une greffe de moelle autologue était de 78 % (18 sur 23). Les facteurs suivants n'ont pas été associés à un taux de réponse moindre : âge égal ou supérieur à 60 ans, tumeur extraganglionnaire, traitement antérieur par une anthracycline et atteinte médullaire.

Dans une seconde étude multicentrique à doses multiples, 37 patients porteurs d'un LNH de type B réfractaire ou récidivant ont reçu une fois par semaine à quatre reprises 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab en perfusion intraveineuse. Le taux de réponse global était de 46 %, et la durée médiane de la réponse, de 8,6 mois (extrêmes : de 2,6 à 26,2 mois et plus). Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg/m<sup>2</sup> ont été bien tolérées dans une étude de phase I à doses croissantes.

Vingt et un patients qui avaient répondu initialement au rituximab ont été traités de nouveau par rituximab. Le taux de réponse lors de la réadministration du traitement semble comparable. Vingt patients ont reçu deux traitements par rituximab, et un patient en a reçu trois, chaque traitement consistant en quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m<sup>2</sup> chacune. Le pourcentage de patients ayant signalé des manifestations indésirables lors de la réadministration du traitement était semblable à celui observé lors du premier traitement, bien que l'incidence de manifestations indésirables spécifiques ait différencié (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES**). Tous les patients avaient obtenu une réponse clinique objective (complète ou partielle) au premier traitement par

rituximab; lors de la réadministration du traitement, 6 des 12 patients chez qui la réponse pouvait être évaluée ont eu une rémission complète ou partielle.

Dans une autre étude, 29 patients présentant un LNH de faible grade, volumineux (lésion unique de diamètre supérieur à 10 cm) et réfractaire ou récidivant ont reçu 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab à raison de quatre perfusions hebdomadaires. L'incidence globale de manifestations indésirables ainsi que l'incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 étaient plus élevées chez les patients présentant un lymphome volumineux plutôt que non volumineux (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dix des 21 patients chez qui on pouvait évaluer la réponse au traitement ont obtenu une rémission complète ou partielle.

**Tableau 25. Lymphome non hodgkinien folliculaire – traitement initial en association avec un protocole CVP**

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (période d'observation médiane de 42 mois)			
					Délai médian avant la manifestation (mois) estimé par la méthode de Kaplan-Meier <sup>3*</sup>	CVP	R-CVP	Valeur p (Mantel-Haenszel) <sup>4</sup>
Essai ouvert, randomisé, de phase III	CVP <sup>1</sup>	N = 159	53,9 (29-80)	H : 85 (53,5 %) F : 74 (46,5 %)				
	R-CVP <sup>2</sup>	N = 162	52,6 (27-79)	H : 88 (54,3 %) F : 74 (45,7 %)	Période d'observation médiane (mois)	41,3	42,1	
					Délai avant l'échec du traitement	6,6	27,0	< 0,0001 (66 %)
					Délai avant le décès ou la progression de la maladie	14,5	33,6	< 0,0001 (58 %)
					Survie globale	NA	NA	0,0700 (38 %)
					Réponse tumorale globale (RC, RCnc, RP) <sup>5</sup>	57 %	81 %	< 0,0001 <sup>6</sup> (3,2) <sup>7</sup>
					Durée de la réponse	13,5	37,7	< 0,0001 (65 %)
					Survie sans maladie	20,5	44,8	0,0005 (71 %)
					Délai avant le décès ou un nouveau traitement du lymphome	12,3	46,3	< 0,0001 (63 %)

<sup>1</sup> CVP = cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> i.v. au jour 1), vincristine (1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. jusqu'à concurrence de 2 mg au jour 1), prednisolone (40 mg/m<sup>2</sup> par voie orale aux jours 1-5).

<sup>2</sup> R-CVP = rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v., toutes les 3 semaines, au jour 1 du cycle, pendant 8 cycles) plus protocole CVP.

<sup>3</sup> Selon l'évaluation des investigateurs, toutes les données stratifiées par centre.

<sup>4</sup> Effet du traitement : pour les paramètres sans manifestation, les estimations ont été calculées par réduction du risque; pour la réponse tumorale, le rapport de cotes a été utilisé. NA : non atteint puisque les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier des taux d'absence de manifestation étaient supérieures à 50 % pendant toute la période d'observation de l'étude.

<sup>5</sup> Taux de réponse global calculé en fonction de la réponse tumorale, tel qu'évalué à la fin du traitement de l'essai.

<sup>6</sup> Test du chi carré.

<sup>7</sup> Rapport de cotes.

Abréviations : RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle; NA = non atteint.

## **Lymphome non hodgkinien folliculaire – traitement initial en association avec un protocole CVP**

Dans un essai ouvert, 322 patients atteints d'un LNH de type B, folliculaire ou de faible grade et n'ayant pas été traités auparavant ont été randomisés pour recevoir soit un protocole CVP (cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristine à 1,4 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à concurrence de 2 mg au jour 1 et prednisolone à 40 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cycles, soit du rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> en association avec le protocole CVP (R-CVP). Le rituximab a été administré le premier jour de chaque cycle de traitement. Les résultats sont présentés au Tableau 25. En tout, 321 patients (162 sous R-CVP, 159 sous CVP) ont reçu un traitement et été pris en compte dans l'analyse d'efficacité. Au moment de l'analyse, la durée d'observation médiane était de 42 mois. Comparativement au protocole CVP, l'association R-CVP a donné lieu à une amélioration significative du principal critère d'évaluation, soit le délai avant l'échec du traitement (27 mois c. 6,6 mois,  $p < 0,0001$ , test de Mantel-Haenszel). Le risque de connaître une manifestation signalant l'échec du traitement était réduit de 66 % (IC à 95 % : 55-74 %) avec l'association R-CVP comparativement au protocole CVP seul, selon une analyse de régression avec le modèle de Cox. Le pourcentage de patients n'ayant présenté aucune manifestation à 36 mois, d'après la méthode de Kaplan-Meier, était de 44 % dans le groupe R-CVP et de 11 % dans le groupe CVP. La proportion de patients ayant une réponse tumorale (réponse complète, réponse complète non confirmée ou réponse partielle) était significativement plus élevée ( $p < 0,0001$ , test du chi carré) dans le groupe R-CVP (81 %) que dans le groupe CVP (57 %). La durée de réponse médiane était de 37,7 mois dans le groupe R-CVP et de 13,5 mois dans le groupe CVP ( $p < 0,0001$ , test de Mantel-Haenszel). L'analyse de régression avec le modèle de Cox a démontré que, chez les patients répondeurs, le risque de rechute était réduit de 65 % (IC à 95 % : 51-75 %) dans le groupe R-CVP par comparaison avec l'autre groupe.

Le délai avant le décès ou l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome était significativement plus long dans le groupe R-CVP (délai non estimable) que dans le groupe CVP (12,3 mois) ( $p < 0,0001$ , test de Mantel-Haenszel). L'association R-CVP a prolongé significativement le délai avant la progression de la maladie comparativement au protocole CVP seul (31,9 mois c. 14,5 mois). Au bout de 36 mois, 49 % des patients sous R-CVP et 20 % des patients sous CVP n'avaient présenté ni progression ni rechute et n'étaient pas décédés.

Une analyse ultérieure du paramètre principal et de tous les paramètres secondaires, effectuée avec un délai d'observation médian d'environ 42 mois, a confirmé le bienfait du protocole R-CVP par rapport au protocole CVP.

Le taux de décès spécifiques à la cause (décès attribuable au lymphome) était significativement plus bas dans le groupe R-CVP que dans le groupe CVP ( $p = 0,02$  avec stratification par centre, test de Mantel-Haenszel; taux d'absence de manifestation à 3 ans : 93 % pour le protocole R-CVP c. 85 % pour le protocole CVP).

Comparativement au protocole CVP, l'association R-CVP a produit un effet thérapeutique positif constant dans les sous-groupes suivants : critères du BNLI, âge, sites extraganglionnaires, atteinte de la moelle osseuse, taux de LDH élevé, taux de  $\beta$ 2-microglobuline élevé, index pronostique international, symptômes B, lymphome volumineux, atteinte ganglionnaire et index FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

## Lymphome non hodgkinien folliculaire – traitement d’entretien (patients non traités auparavant et cas récidivants ou réfractaires)

### *Lymphome non hodgkinien folliculaire avancé non traité auparavant – forte charge tumorale*

Lors d’un essai prospectif international de phase III, multicentrique, randomisé et ouvert (MO18264), 1193 patients atteints d’un lymphome folliculaire avancé non traité auparavant ont reçu un traitement d’induction (première phase). Au cours de cette phase, on a évalué la réponse des patients atteints de lymphome folliculaire avancé à divers schémas thérapeutiques d’induction administrés en association avec le rituximab : R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), au choix des investigateurs. Le rapport bienfait-risque du traitement d’induction par R-FCM n’a pas pu être déterminé en raison du faible nombre de patients ayant reçu ce schéma. Les patients qui ont répondu au traitement d’induction (c.-à-d. ceux qui ont obtenu une réponse complète confirmée ou non [RC/RCnc] ou une réponse partielle [RP] à la fin de la phase d’induction; voir le Tableau 27) ont été randomisés pour la deuxième phase afin de recevoir soit un traitement d’entretien par rituximab, soit aucun autre traitement (observation). Tous les patients randomisés ont été traités ou mis en observation pendant deux ans ou jusqu’à la progression de la maladie, selon la première occurrence.

**Tableau 26. Résumé des caractéristiques démographiques et anthropométriques**

	<b>R-CHOP N = 881</b>	<b>R-CVP N = 268</b>	<b>R-FCM N = 44</b>
<b>Sexe</b>			
Masculin	463 (53 %)	134 (51 %)	22 (50 %)
Féminin	418 (47 %)	131 (49 %)	22 (50 %)
<b>Âge</b>			
≤ 40	96 (11 %)	34 (13 %)	7 (16 %)
40-50	194 (22 %)	42 (16 %)	16 (36 %)
50-60	286 (32 %)	83 (31 %)	12 (27 %)
60-70	221 (25 %)	68 (25 %)	6 (14 %)
> 70	84 (10 %)	41 (15 %)	3 (7 %)
Moyenne	55,4	57,0	51,3
Écart type	11,47	12,66	10,87
Min.-max.	22-80	22-87	29-74
<b>Taille (cm)</b>			
Moyenne	168,46	169,00	164,70
Écart type	9,56	10,07	9,54
Min.-max.	141,0 – 197,0	140,0 – 191,0	147,0 - 185
<b>Poids (kg)</b>			
Moyenne	73,27	76,00	73,50
Écart type	15,02	15,73	18,92
Min.-max.	35,00-143,00	43,00-146,00	34,00-130,00

Au total, 1078 patients ont répondu au traitement d’induction : 35,5 % ont obtenu une réponse complète, 28,3 %, une réponse complète non confirmée et 26,5 %, une réponse partielle. Le tableau ci-dessous présente les réponses pour les schémas R-CHOP et R-CVP.

**Tableau 27. Réponse à la fin de la phase d'induction\***

	<b>R-CHOP (N = 881)</b>	<b>R-CVP (N = 268)</b>
<b>Réponse</b>	818 (92,8 %)	227 (84,7 %)
RC	326 (37,0 %)	77 (28,7 %)
RCnc	267 (30,3 %)	65 (24,3 %)
RP	225 (25,5 %)	85 (31,7 %)
<b>Sans réponse<sup>1</sup></b>	63 (7,2 %)	41 (15,3 %)

RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle

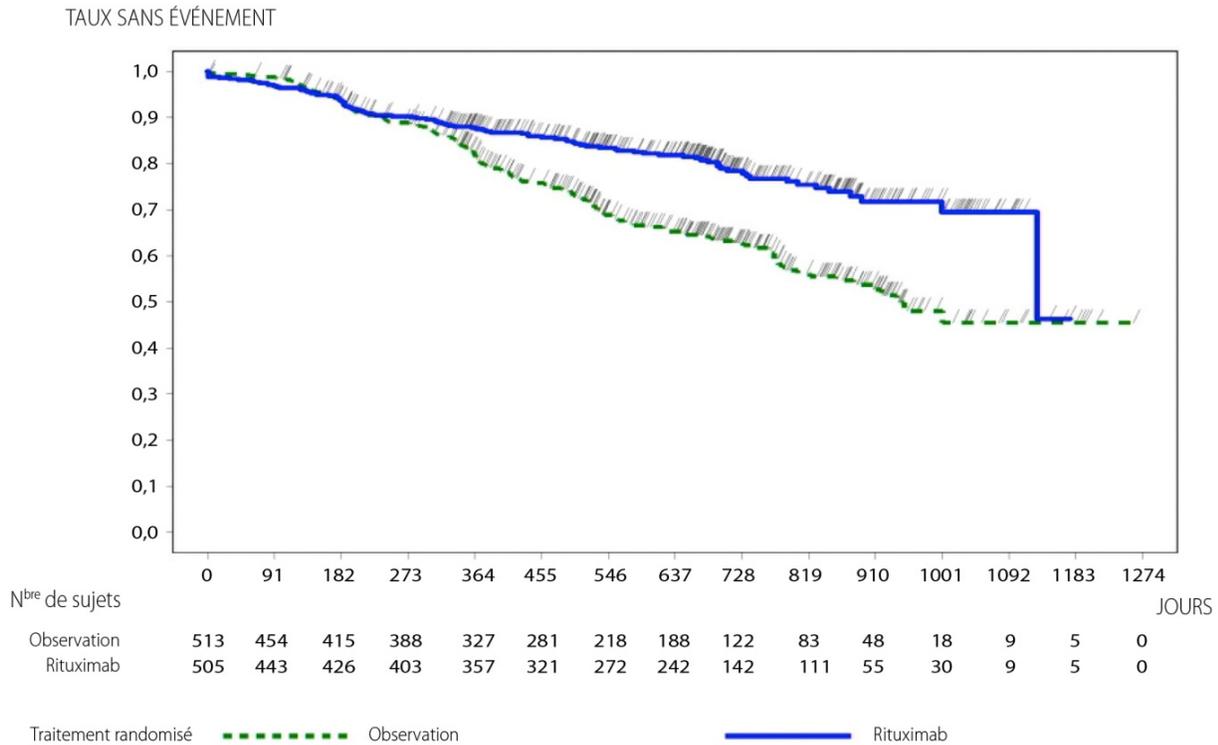
\* Les patients traités par R-FCM ne sont pas inclus dans le tableau, car le rapport bienfait-risque n'a pas pu être déterminé à cause de leur faible nombre.

<sup>1</sup> L'absence de réponse correspond à une maladie stable ou évolutive, de même qu'à des sujets non évalués et manquants (c.-à-d. sans évaluation de la réponse).

Après le traitement d'induction, 1018 patients ont été randomisés soit pour recevoir un traitement d'entretien par rituximab (n = 505), soit pour demeurer en observation (n = 513). Parmi les patients de 65 ans et plus, 123 ont reçu le traitement d'entretien, et 124 étaient en observation. Les caractéristiques au départ et le stade de la maladie des sujets étaient bien équilibrés entre les deux groupes expérimentaux. Le rituximab était administré le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie. Le traitement d'entretien par rituximab consistait en une perfusion de rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les 2 mois jusqu'à la progression de la maladie ou pour un maximum de 12 perfusions (2 ans).

Après une durée d'observation médiane de 25 mois à partir de la randomisation, le traitement d'entretien par rituximab a entraîné une amélioration d'après le critère d'analyse principal, la survie sans progression (SSP) obtenue par une évaluation indépendante (valeur *p* du test Mantel-Haenszel stratifié < 0,0001; stratification en fonction du traitement d'induction et de la réponse au traitement d'induction), comme le montre la Figure 1.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de l'évaluation indépendante de la SSP**



Le traitement d'entretien par rituximab a prolongé la SSP dans tous les sous-groupes évalués : sexe (masculin, féminin), âge (< 60 ans, ≥ 60 ans), index FLIPI (1, 2 ou 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP), sans égard à la qualité de la réponse au traitement d'induction (complète ou partielle). L'interprétation des résultats du traitement d'entretien par rituximab dans le sous-groupe des patients de plus de 75 ans commande la prudence, vu le faible nombre de sujets concernés.

La différence de survie globale entre les deux groupes expérimentaux n'était pas concluante. Un suivi plus long est nécessaire pour que les résultats concernant la survie arrivent à maturité.

Lymphome non hodgkinien folliculaire récidivant/réfractaire

**Tableau 28. Lymphome non hodgkinien folliculaire récidivant/réfractaire – traitement d’entretien**

Phase d’induction : Aperçu des résultats de l’efficacité – CHOP c. R-CHOP										
Plan de l’essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (période d’observation médiane de 50 mois)					
Essai prospectif, ouvert, international, multicentrique et de phase III	<sup>3</sup> CHOP	N = 231	54,1 (27-78)	H :	Efficacité principale					
				118 (51 %)		CHOP	R-CHOP	RR <sup>1</sup>	Valeur p (Mantel Haenszel)	
				F :		TRG <sup>2</sup>	74 %	87 %	ND	0,0003
	113 (49 %)	RC <sup>2</sup>	16 %	29 %		ND	0,0005			
	<sup>4</sup> R-CHOP	N = 234	54,1 (26-80)	H :		RP <sup>2</sup>	58 %	58 %	ND	0,9449
				107 (46 %)		Efficacité secondaire	SG (médiane)	NA	NA	31 %
F :				SSP (médiane)	20,8 mois	32,2 mois	36 %	< 0,0001		
			127 (54 %)							

<sup>1</sup> Estimations calculées par les rapports des risques instantanés.

<sup>2</sup> Dernière réponse tumorale telle qu’évaluée par l’investigateur. Le test statistique « principal » pour la « réponse » était le test de tendance RC c. RP c. absence de réponse ( $p < 0,0001$ ).

<sup>3</sup> CHOP = cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> i.v. au jour 1), doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. au jour 1), vincristine (1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. [max. 2 mg] au jour 1) et prednisone (100 mg par voie orale aux jours 1-5, tous les 21 jours pendant 6 cycles).

<sup>4</sup> R-CHOP = rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> par perfusion i.v. au jour 1 de chaque cycle pendant 6 cycles) plus chimiothérapie CHOP.

Abréviations : RR = réduction du risque; ND = non disponible; NA = non atteint; TRG = taux de réponse global; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Phase d’entretien : Aperçu des résultats de l’efficacité – Rituximab c. observation (période d’observation médiane de 47,2 mois)				
Caractéristiques démographiques	Observation		Rituximab	
Âge moyen (extrêmes)	54,6 (27-80)		53,3 (29-76)	
Sexe	Hommes : 83 (50 %); femmes : 84 (50 %)		Hommes : 78 (47 %); femmes : 89 (53 %)	
Analyses de l’efficacité	Survie sans progression		Survie globale	
	Observation (N = 167)	Rituximab (N = 167)	Observation (N = 167)	Rituximab (N = 167)
Patients avec manifestation	124 (74,3 %)	95 (56,9 %)	52 (31,1 %)	37 (22,2 %)
Patients sans manifestation <sup>1</sup>	43 (25,7 %)	72 (43,1 %)	115 (68,9 %)	130 (77,8 %)

<b>Délai avant la manifestation (jours)</b>				
Médiane <sup>2*</sup>	476,0	1304,0	NA	NA
IC à 95 % pour la médiane <sup>2*</sup>	[375; 632]	[1072; 1605 -]	[-; -]	[-; -]
25 <sup>e</sup> et 75 <sup>e</sup> percentiles	203; 1623	432; -	1287; -	1885 -; -
Extrêmes <sup>3</sup>	20 à 2407	19 à 2429	127 à 2671	50 à 2688
Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	< 0,0001		0,0229	
RRI	0,49		0,61	
IC à 95 %	[0,37; 0,64]		[0,40; 0,94]	
Valeur <i>p</i> (test de Wald)	< 0,0001		0,0243	
<b>Mois 12</b>				
Patients toujours à risque	97	131	155	161
Taux d'absence de manifestation	0,59	0,78	0,93	0,96
IC à 95 % pour ce taux	[0,51; 0,66]	[0,72; 0,85]	[0,90; 0,97]	[0,94; 0,99]
<b>Analyse exploratoire</b>	<b>Délai avant le décès ou un nouveau traitement contre le lymphome</b>		<b>Survie sans maladie<sup>4</sup></b>	
	<b>Observation</b> (N = 167)	<b>Rituximab</b> (N = 167)	<b>Observation</b> (N = 48)	<b>Rituximab</b> (N = 49)
<b>Patients avec manifestation</b>	112 (67,1 %)	90 (53,9 %)	36 (75,0 %)	27 (55,1 %)
<b>Patients sans manifestation<sup>1</sup></b>	55 (32,9 %)	77 (46,1 %)	12 (25,0 %)	22 (44,9 %)
<b>Délai avant la manifestation (jours)</b>				
Médiane <sup>2*</sup>	659,0	1547,0	515,0	1591,0
IC à 95 % pour la médiane <sup>2*</sup>	[568; 814]	[1143; 1750]	[450; 751]	[1120; -]
25 <sup>e</sup> et 75 <sup>e</sup> percentiles	326; 2062 -	573; -	331; 1408	564; -
Extrêmes <sup>3</sup>	36 à 2407	27 à 2364	78 à 2144	76 à 2221
Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,0003		0,0014	
RRI	0,60		0,44	
IC à 95 %	[0,46; 0,80]		[0,26; 0,74]	
Valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,0004		0,0018	
<b>Mois 12</b>				
Patients toujours à risque	120	137	35	40
Taux sans manifestation	0,72	0,82	0,75	0,82
IC à 95 %	[0,66; 0,79]	[0,76; 0,88]	[0,62; 0,87]	[0,71; 0,92]

<sup>1</sup> Tronqué.

<sup>2</sup> Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier.

<sup>3</sup> Y compris les observations tronquées.

<sup>4</sup> Uniquement applicable aux patients obtenant une RC.

<sup>5</sup> Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v. une fois tous les trois mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de 24 mois).

## **Lymphome non hodgkinien folliculaire – traitement d'entretien**

Au cours d'un essai prospectif, ouvert, international et multicentrique de phase III, 465 patients atteint d'un LNH folliculaire récidivant ou réfractaire ont été randomisés, dans un premier temps, pour recevoir un traitement d'induction par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; n = 231) ou par l'association rituximab et protocole CHOP (R-CHOP, n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui a trait aux caractéristiques initiales et au stade de la maladie. Les résultats sont présentés au Tableau 28. Dans un deuxième temps, un total de 334 patients ayant obtenu une rémission complète ou

partielle après le traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par rituximab (n = 167) ou être mis en observation (n = 167). Le traitement d'entretien par rituximab consistait en une seule perfusion de rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée tous les trois mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans.

L'analyse finale de l'efficacité portait sur tous les patients randomisés dans les deux parties de l'étude. Après une durée d'observation médiane de 50 mois pour les patients randomisés lors de la phase d'induction, le traitement R-CHOP avait significativement amélioré les résultats pour les patients présentant un LNH folliculaire récidivant ou réfractaire, comparativement au protocole CHOP.

Pour les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'essai, la durée d'observation médiane était de 47,2 mois à partir de la randomisation au traitement d'entretien. Le traitement d'entretien par rituximab a entraîné une amélioration cliniquement et statistiquement significative du critère d'évaluation principal, la SSP (temps écoulé entre la randomisation au traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès), comparativement à l'observation seule ( $p < 0,0001$ , test de Mantel-Haenszel). La SSP médiane était de 42,9 mois (extrêmes : 0,6-80,1 mois) dans le groupe recevant le traitement d'entretien par rituximab, comparativement à 15,7 mois (extrêmes : 0,6-79,4 mois) dans le groupe en observation. Selon une analyse de régression de Cox, le risque de progression de la maladie ou de décès était réduit de 51 % avec le traitement d'entretien par rituximab comparativement à la mise en observation (IC à 95 % : 36-63 %). Les taux de survie sans progression à 12 mois, estimés selon la méthode de Kaplan-Meier, s'élevaient à 78 % dans le groupe recevant le traitement d'entretien par rituximab et à 59 % dans le groupe en observation. Une analyse de la survie globale a laissé envisager un bienfait du traitement d'entretien par rituximab par rapport à la mise en observation ( $p = 0,0229$ ; test de Mantel-Haenszel). Le seuil de signification pour cette analyse a été établi à 0,001.

Le délai médian avant l'administration d'un nouveau traitement pour le lymphome était significativement plus long avec le traitement d'entretien par rituximab qu'avec l'observation (50,9 mois [extrêmes : 0,9-77,9 mois] c. 21,7 mois [extrêmes : 1,2-79,4 mois],  $p = 0,0003$ ; test de Mantel-Haenszel). Le risque de commencer un nouveau traitement était réduit de 40 % (IC à 95 % : 20-54 %).

**Tableau 29. Patients commençant un nouveau traitement pour le lymphome (NTL) ou signalant une progression de la maladie (PM)**

	Observation (n = 167)	Rituximab (n = 167)
Nombre total de patients signalant un NTL (n)	85 (100 %)	56 (100 %)
<b>Aucune PM signalée avant l'instauration du NTL</b>	-	2 (3,6 %)
<b>PM signalée avant l'instauration du NTL</b>	85 (100 %)	54 (96,4 %)
PM signalée <u>pendant</u> la phase d'entretien/observation		
PM > 3 mois avant le NTL	27 (31,8 %)	12 (21,4 %)
PM ≤ 3 mois avant le NTL	54 (63,5 %)	30 (53,6 %)
PM signalée <u>après</u> la phase d'entretien/observation (suivi)		
PM > 3 mois avant le NTL	1 (1,2 %)	4 (7,2 %)
PM ≤ 3 mois avant le NTL	3 (3,5 %)	8 (14,3 %)

Chez les patients dont la meilleure réponse pendant le traitement d'induction était une RC/RCnc (réponse complète non confirmée), le traitement d'entretien par rituximab a significativement prolongé le délai médian sans maladie (DSM), comparativement au groupe en observation (52,3 mois [extrêmes : 2,5-73,2 mois] c. 16,9 mois [extrêmes : 2,6-70,7 mois],  $p = 0,0014$ ; test de Mantel-Haenszel). Le risque de rechute chez les patients ayant obtenu une réponse complète était réduit de 56 % (IC à 95 % : 26-74 %).

Le bienfait du traitement d'entretien par rituximab a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés, indépendamment du traitement d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou de la qualité de réponse au traitement d'induction (RC ou RP) (voir Aperçu des essais cliniques). Le traitement d'entretien par rituximab a significativement prolongé la SSP médiane chez les patients ayant répondu au traitement d'induction par le protocole CHOP (SSP médiane de 36,9 mois [extrêmes : 0,7-80,1 mois] c. 11,6 mois [extrêmes : 0,7-67,5 mois],  $p < 0,0001$ ). Le risque de progression de la maladie ou de décès était réduit de 64 % avec le traitement d'entretien par rituximab comparativement à la mise en observation (IC à 95 % : 46-75 %). Le traitement d'entretien par rituximab a aussi prolongé la SSP médiane chez les patients ayant répondu au traitement d'induction par R-CHOP (SSP médiane de 51,6 mois [extrêmes : 0,6-77,9 mois] c. 23,1 mois [extrêmes : 1,4-79,4 mois],  $p = 0,0273$ ). Le risque de progression de la maladie ou de décès était réduit de 35 % avec le traitement d'entretien par rituximab, comparativement à la mise en observation (IC à 95 % : 4-55 %). Étant donné que l'analyse par sous-groupes basée sur le traitement d'induction n'avait pas été prédéfinie dans le protocole, il y a lieu d'interpréter les résultats avec prudence.

À l'exception d'un petit sous-groupe de patients présentant un lymphome volumineux, le bienfait du traitement d'entretien par rituximab était uniforme dans tous les sous-groupes testés : sexe (homme ou femme), âge ( $\leq 60$  ans ou  $> 60$  ans), stade (III ou IV), indice fonctionnel de l'OMS (0 c. 1 ou 2), symptômes B (absents c. présents), atteinte de la moelle osseuse (non c. oui), IPI (0-2 c. 3-5), index FLIPI (0-1 c. 2 c. 3-5), nombre de sites extraganglionnaires (0-1 c.  $> 1$ ), nombre de sites ganglionnaires ( $< 5$  c.  $\geq 5$ ), nombre de traitements antérieurs (1 c. 2), meilleure réponse au traitement antérieur (RC/RP c. inchangé/PM), taux d'hémoglobine ( $< 12$  g/dL c.  $\geq 12$  g/dL), taux de  $\beta_2$ -microglobuline ( $< 3$  mg/L c.  $\geq 3$  mg/L), taux de LDH (élevé c. non élevé).

**Tableau 30. Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B**

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (période de suivi médiane de 24 mois)				
					Taux de survie à 24 mois	CHOP	R-CHOP	Risque relatif	Valeur $p$ (Mantel-Haenszel)
Essai ouvert, randomisé, de phase III	<sup>1</sup> CHOP	N = 197	68,9 (60-80)	H : 107 (54 %) F : 90 (46 %)	Survie sans manifestation <sup>3</sup>	37,3 %	57 %	0,58	0,0001
	<sup>2</sup> R-CHOP	N = 202	69,5 (59-80)	H : 92 (46 %) F : 110 (54 %)	Survie globale <sup>3</sup>	57,3 %	70,2 %	0,63	0,0072

<sup>1</sup> CHOP = cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> i.v.), doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup> i.v.), vincristine (1,4 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à concurrence de 2 mg au jour 1), prednisone (40 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1-5, toutes les 3 semaines, pendant 8 cycles).

<sup>2</sup> R-CHOP = rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v., toutes les 3 semaines, le jour 1 du cycle, pendant 8 cycles) plus protocole CHOP.

<sup>3</sup> Estimation par la méthode de Kaplan-Meier.

## **Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B**

Dans un essai randomisé ouvert, 399 patients de 60 à 80 ans porteurs d'un LNH diffus à grandes cellules B et n'ayant jamais été traités auparavant ont reçu un protocole de chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine à 1,4 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à concurrence de 2 mg au jour 1, et prednisone à 40 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 à 5) à intervalles de trois semaines pendant huit cycles, ou du rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> en association avec le protocole CHOP (R-CHOP). Le rituximab a été administré le premier jour du cycle de traitement. Une analyse intermédiaire d'efficacité portant sur 328 patients (CHOP = 159, R-CHOP = 169) a été effectuée. Après un suivi médian d'environ 12 mois, l'association R-CHOP a entraîné une prolongation statistiquement significative de la survie sans manifestations par rapport au protocole CHOP seul ( $p = 0,0002$ ), les manifestations prises en compte étant le décès, la récurrence ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement antilymphome. Le traitement par l'association a réduit le risque de survenue d'une manifestation de 48 %. La différence était attribuable à l'incidence plus faible de progression de la maladie durant le traitement et de récurrence après une réponse complète. La survie globale était significativement plus longue dans le groupe R-CHOP que dans le groupe CHOP ( $p = 0,0055$ ), le risque de mortalité ayant diminué de 49 %. L'association R-CHOP a également été associée à un avantage statistiquement significatif, par rapport au protocole CHOP, sur le plan du taux de réponse complète au terme du traitement (71 % c. 59 %;  $p = 0,0176$ ), de survie sans progression ( $p = 0,0001$ ) et de survie sans maladie ( $p = 0,0048$ ). Le risque de progression de la maladie a diminué de 54 % et le risque de récurrence après une réponse complète, de 51 %. L'association R-CHOP a été bénéfique aussi bien pour les patients à faible risque que pour les patients à haut risque (score de 0-1 et de 2-3 respectivement, selon l'index pronostique international, corrigé en fonction de l'âge); le risque de manifestation a été réduit de 69 % dans le groupe à faible risque et de 36 % dans le groupe à haut risque.

La mise à jour d'une analyse d'efficacité portant sur tous les sujets de l'étude (N = 399; CHOP = 197, R-CHOP = 202) a confirmé, au terme d'un suivi médian de 24 mois dont les résultats figurent au Tableau 30, que l'association R-CHOP prolonge significativement la survie sans manifestation ( $p = 0,0001$ ) et la survie globale ( $p = 0,0072$ ). L'association a réduit le risque de manifestation de 42 % et le risque de mortalité de 37 %. Selon la méthode de Kaplan-Meier, le taux de survie sans manifestation à 24 mois était de 57,0 % dans le groupe R-CHOP et de 37,3 % dans le groupe CHOP; les taux de survie globale correspondants étaient de 70,2 % et de 57,3 %.

## **LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE**

### ***(patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités)***

Lors de deux essais ouverts et randomisés de phase III, 817 patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités et 552 patients atteints de LLC ayant déjà été traités ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie FC (fludarabine à 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide à 250 mg/m<sup>2</sup>, jours 1-3) toutes les 4 semaines pendant 6 cycles, soit du rituximab en association avec la chimiothérapie FC (R-FC). Le rituximab était administré à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> 1 jour avant la chimiothérapie au cours du premier cycle, et à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de traitement subséquent.

Au total, 810 patients n'ayant jamais été traités (analyse primaire : 403 dans le groupe R-FC, 407 dans le groupe FC; analyse mise à jour (finale) de la SG : 408 dans le groupe R-FC, 409 dans le groupe FC) et 552 patients ayant déjà été traités (276 dans le groupe R-FC et 276 dans le groupe FC) étaient compris dans l'analyse d'efficacité.

**Leucémie lymphoïde chronique – patients n’ayant jamais été traités**

**Tableau 31. Traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n’ayant jamais été traités – Aperçu des résultats liés à l’efficacité pour le schéma rituximab + FC par rapport au schéma FC seul dans l’étude ML17102**

Paramètre d’efficacité	Analyse primaire <sup>a</sup>		Analyse finale <sup>b</sup>	
	Résultats au moment de l’analyse primaire de la SSP (période d’observation médiane de 20,7 mois)		Résultats au moment de l’analyse finale de la SG (période d’observation médiane de 66,4 mois)	
	FC N = 407	R-FC N = 403	FC N = 409	R-FC N = 408
<b>Survie sans progression</b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	32,2	39,8	32,8	56,0
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,56 [0,43; 0,72], <i>p</i> < 0,0001		0,57 [0,48; 0,67], <i>p</i> < 0,0001	
<b>Survie globale</b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	NA	NA	85,8	NA
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> = 0,0427		<i>p</i> = 0,0010	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,64 [0,41; 1,00], <i>p</i> = 0,0487		0,68 [0,54; 0,86], <i>p</i> = 0,0015	
<b>Survie sans manifestation</b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	31,1	39,8	31,2	54,7
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,55 [0,43; 0,70], <i>p</i> < 0,0001		0,57 [0,48; 0,67], <i>p</i> < 0,0001	
<b>Taux de réponse en fin de traitement<sup>c</sup></b>				
Patients ayant répondu (RC+RP/RPn)	72,7 %	86,1 %	72,4 %	85,8 %
Patients ayant présenté				
une réponse complète (RC)	17,2 %	36,0 %	16,9 %	36,0 %
une réponse partielle (RP/RPn)	55,5 %	50,1 %	55,5 %	49,8 %
une maladie stable (MS)	7,6 %	4,7 %	7,6 %	4,7 %
une maladie évolutive (MÉ)	7,6 %	3,5 %	7,8 %	3,7 %
données manquantes	12,0 %	5,7 %	12,2 %	5,9 %
<b>Survie sans maladie<sup>d</sup></b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	NA	NA	48,9	60,9
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> = 0,7882		<i>p</i> = 0,0523	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,93 [0,44; 1,96], <i>p</i> = 0,8566		0,73 [0,52; 1,02], <i>p</i> = 0,0689	

**Tableau 31. Traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traités – Aperçu des résultats liés à l'efficacité pour le schéma rituximab + FC par rapport au schéma FC seul dans l'étude ML17102**

Paramètre d'efficacité	Analyse primaire <sup>a</sup>		Analyse finale <sup>b</sup>	
	Résultats au moment de l'analyse primaire de la SSP (période d'observation médiane de 20,7 mois)		Résultats au moment de l'analyse finale de la SG (période d'observation médiane de 66,4 mois)	
	FC N = 407	R-FC N = 403	FC N = 409	R-FC N = 408
<b>Durée de la réponse<sup>e</sup></b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	34,7	40,2	36,2	56,4
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> = 0,0040		<i>p</i> < 0,0001	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,61 [0,43; 0,85], <i>p</i> = 0,0036		0,58 [0,48; 0,71], <i>p</i> < 0,0001	
<b>Délai avant le nouveau traitement</b>				
Délai médian avant la manifestation (mois)	NA	NA	47,8	68,4
valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)	<i>p</i> = 0,0052		<i>p</i> < 0,0001	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur <i>p</i> (test de Wald)	0,65 [0,47; 0,90], <i>p</i> = 0,0082		0,59 [0,49; 0,72], <i>p</i> < 0,0001	

NA : non atteinte; RPn : réponse partielle nodulaire; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression. Les valeurs des rapports des risques instantanés proviennent des analyses non stratifiées (ajustées). Un mois = 30,4375 jours.

<sup>a</sup> Date limite de collecte des données cliniques, le 4 juillet 2007. Vu qu'on ne disposait pas des formulaires de consentement éclairé de sept patients (2 du groupe FC, 5 du groupe R-FC) au moment de l'analyse primaire, ces patients ont été exclus de cette analyse. Les formulaires de consentement éclairé ont plus tard été obtenus de ces patients, et les données les concernant ont été ajoutées à la base de données avant la première analyse mise à jour de l'efficacité.

<sup>b</sup> Dernière visite d'un patient : le 31 octobre 2011.

<sup>c</sup> La réponse d'un patient pour qui on avait signalé une RP au moment de l'analyse primaire et de l'analyse mise à jour a été modifiée pour « données manquantes » (patient n'ayant pas répondu au traitement) au moment de l'analyse finale.

<sup>d</sup> Calculée à partir des données concernant les patients chez qui une RC avait été confirmée (y compris les cas de réponse tardive).

<sup>e</sup> Calculée à partir des données concernant les patients chez qui une réponse avait été confirmée (RC, RP, RPn).

**Tableau 32. Résumé de la survie sans progression en fonction du stade de Binet (population ITT) – Analyse primaire (période d'observation médiane de 20,7 mois)**

	FC N = 407	R-FC N = 403
<b>Stade A de Binet</b>		
N	22	18
Survie sans progression – médiane (mois)	31,6	Non atteinte
Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,0099	
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,13 (0,03; 0,61)	
Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	0,0093	

**Tableau 32. Résumé de la survie sans progression en fonction du stade de Binet (population ITT) – Analyse primaire (période d’observation médiane de 20,7 mois)**

		FC N = 407	R-FC N = 403
<b>Stade B de Binet</b>			
	N	257	259
	Survie sans progression – médiane (mois)	32,3	43,3
	Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	< 0,0001	
	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,45 (0,32; 0,63)	
	Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	< 0,0001	
<b>Stade C de Binet</b>			
	N	126	125
	Survie sans progression – médiane (mois)	33,4	38,0
	Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,4671	
	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,88 (0,58; 1,33)	
	Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	0,5406	

**Tableau 33. Résumé de la survie sans progression en fonction de l’âge (population ITT) – Analyse primaire (période d’observation médiane de 20,7 mois)**

		FC N = 407	R-FC N = 403
<b>Âge &lt; 65 ans</b>			
	N	288	279
	Survie sans progression – médiane (mois)	31,7	43,3
	Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	< 0,0001	
	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,54 (0,40; 0,72)	
	Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	< 0,0001	
<b>Âge ≥ 65 ans et ≤ 70 ans</b>			
	N	94	91
	Survie sans progression – médiane (mois)	27,4	39,9
	Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,0037	
	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,45 (0,26; 0,78)	
	Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	0,0046	
<b>Âge &gt; 70 ans</b>			
	N	25	33
	Survie sans progression – médiane (mois)	Non atteinte	38,0
	Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,3787	
	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	1,61 (0,55; 4,74)	
	Valeur <i>p</i> (test de Wald, non ajustée)	0,3832	

Dans l'analyse primaire de l'étude menée auprès de patients jamais traités (voir le Tableau 31), la SSP médiane, calculée en appliquant la méthode de Kaplan-Meier, était de 39,8 mois dans le groupe R-FC et de 32,2 mois dans le groupe FC ( $p < 0,0001$ , test de Mantel-Haenszel). L'analyse primaire qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude, étant donné qu'on avait dépassé le seuil statistique de la SSP, a révélé une amélioration dans le groupe R-FC, comparativement au groupe FC, pour ce qui est du critère secondaire de survie globale ( $p = 0,0427$ ). Dans l'analyse mise à jour de la survie globale (analyse finale) après une période d'observation médiane de 64,4 mois, la survie globale avait été prolongée de façon significative dans le groupe R-FC, comparativement au groupe FC ( $p = 0,0010$ , test de Mantel-Haenszel; RRI ajusté de 0,68 [IC à 95 % de 0,54 à 0,86];  $p = 0,0015$ , test de Wald). Même s'ils reposent sur un petit nombre de patients, les rapports des risques instantanés étaient supérieurs à 1 (avec de larges intervalles de confiance) pour les sous-groupes de patients âgés de plus de 70 ans et de 75 ans et plus, et dans le sous-groupe de patients ayant reçu leur diagnostic au moins 6 mois mais moins de 12 mois avant leur inscription à l'étude. En raison de la nature exploratoire des analyses par sous-groupes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. L'effet bénéfique sur la SSP a été observé régulièrement dans la plupart des sous-groupes de patients analysés en fonction du risque de maladie au départ, mais il n'était pas significatif sur le plan statistique dans le cas d'une maladie au stade C de Binet ou des patients de plus de 70 ans (Tableau 32 et Tableau 33).

L'étude ML17102 était initialement ouverte à tous les patients symptomatiques ayant besoin d'un traitement, quel que soit le stade de la maladie. Cependant, à partir de la modification n° 1, les nouveaux patients de la catégorie de risque le plus faible (Stade A de Binet) étaient exclus de l'étude. Au total, 40 patients (22 dans le groupe FC, 18 dans le groupe R-FC) étaient inscrits à ce moment-là, ce qui représente 5 % de la population ITT (que l'on avait l'intention de traiter). Parmi les patients au stade A de Binet, les sujets qui ont reçu le schéma R-FC ont obtenu de meilleurs résultats que ceux qui ont reçu le schéma FC. Si les cas au stade A de Binet avaient été exclus de l'analyse de la population ITT de l'étude ML17102, les résultats des seuls patients aux stades B et C auraient été légèrement inférieurs aux résultats actuels, mais compte tenu du faible nombre, aucun des résultats généraux ni des conclusions de l'étude n'aurait changé.

Pour ce qui est des sous-groupes analysés en fonction du stade de Binet, dans les cas au stade A de Binet, la SSP médiane s'était prolongée ou n'était pas encore atteinte lors de l'analyse primaire dans le groupe R-FC, et le risque décès ou de progression de la maladie [rapport des risques instantanés (RRI)] a été réduit avec l'ajout de rituximab au schéma FC par rapport au schéma FC seul. Toutefois, cette diminution n'était pas statistiquement significative chez les patients au stade C. L'effet était le plus prononcé dans le groupe au stade A, et le moins prononcé dans le groupe au stade C.

L'effet du rituximab ajouté à la chimiothérapie FC semblait le plus prononcé à un âge moins avancé. Étant donné la petite taille du sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans (FC :  $n = 25$ , R-FC :  $n = 33$ ), il n'est pas possible d'émettre une conclusion valable sur l'effet du rituximab dans cette catégorie d'âge.

Des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) ont été administrés à 180 (45 %) des 403 patients du groupe R-FC et chez 95 (23 %) des 407 patients du groupe FC. Le résultat d'une comparaison du critère d'évaluation principal, la SSP, est en faveur du groupe R-FC : RRI = 0,59, IC à 95 % [0,43;0,81]. Ce résultat est analogue à ceux de l'étude globale. Par ailleurs, comme pour l'ensemble de la population à l'étude, et aussi comme prévu, les manifestations indésirables étaient plus fréquentes dans les sous-groupes recevant le schéma R-FC que dans ceux qui recevaient le schéma FC, indépendamment de l'administration de G-CSF.

## Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant déjà été traités

**Tableau 34. Traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traités<sup>6</sup>  
Aperçu des résultats liés à l'efficacité pour le schéma rituximab + FC par rapport au schéma FC seul**

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats liés à l'efficacité (période de suivi moyenne de 25,3 mois)								
					Paramètre	Résultats évalués par le chercheur <sup>3*</sup>				Résultats selon le CEI <sup>3*</sup>			
					FC	R-FC	Valeur p (Mantel-Haenszel)	Rapport des risques instantanés	FC	R-FC	Valeur p (Mantel-Haenszel)	Rapport des risques instantanés	
Essai ouvert, randomisé, de phase III	FC <sup>1</sup>	N = 276	61,3 (35-81)	H : 181 (66 %) F : 95 (34 %)	Survie sans progression (SSP) (mois)	20,6 (18,1; 24,0) <sup>5</sup>	30,6 (26,0; 38,1) <sup>5</sup>	0,0002	0	21,7 (18,3; 24,1) <sup>5</sup>	26,7 (22,0; 31,1) <sup>5</sup>	0,0218	0,76 (0,60; 0,96) <sup>5</sup>
					SSP avec censure d'un nouveau traitement contre la LLC <sup>7</sup> (mois)	22,5 (18,3; 29,0) <sup>5</sup>	31,5 (26,2; 42,2) <sup>5</sup>	0,0012	0,69 (0,53; 0,86) <sup>5</sup>	22,6 (18,8; 25,2) <sup>5</sup>	28,0 (22,9; 32,3) <sup>5</sup>	0,0439	0,78 (0,61; 0,99) <sup>5</sup>
	R-FC <sup>2</sup>	N = 276	62,1 (35-83)	H : 187 (68 %) F : 89 (32 %)	Survie globale (mois)	51,9 (46,3; ...) <sup>5</sup>	NA (51,0; ...) <sup>5</sup>		0,83 (0,59; 1,17) <sup>5</sup>				
					Taux de réponse <sup>4</sup> (RC, RPn, RP)	58,0 % (51,9; 63,9 %) <sup>5</sup>	69,9 % (64,1; 75,3 %) <sup>5</sup>		S.O.	48,6 % (42,5; 54,6 %) <sup>5</sup>	60,5 % (54,5; 66,3 %) <sup>5</sup>		S.O.

<sup>1</sup> FC = (fludarabine à 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide à 250 mg/m<sup>2</sup>, jours 1-3) tous les 28 jours pendant 6 cycles.

<sup>2</sup> R-FC = rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> au premier cycle un jour avant l'administration de la chimiothérapie et 500 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle subséquent en même temps que la chimiothérapie FC).

<sup>3</sup> Valeur estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

<sup>4</sup> Le taux de réponse est fondé sur la meilleure réponse globale.

<sup>5</sup> IC à 95 %.

<sup>6</sup> Le traitement antérieur incluait l'un des schémas chimiothérapeutiques suivants : chlorambucil en monothérapie +/- prednisone/prednisolone, fludarabine en monothérapie (ou un autre analogue nucléosidique), ou un traitement d'association comprenant un agent alkylant (p. ex., CHOP/CVP).

<sup>7</sup> Ces résultats sont fondés sur une analyse de la sensibilité avec censure d'un nouveau traitement contre la LLC avant toute progression documentée de la maladie.

CEI = comité d'examen indépendant; NA = non atteinte; S.O. = sans objet.

**Tableau 35. Résumé de la survie sans progression en fonction de l'âge (analyse ITT) telle qu'évaluée par le CEI\***

Catégorie d'âge	N	RRI (IC à 95 %)	FC		R-FC	
			Patients (N)	SSP médiane (mois)	Patients (N)	SSP médiane (mois)
< 65	317	0,61 [0,44; 0,84]	162	22,5	155	30,2
≥ 65 à ≤ 70	142	0,94 [0,60; 1,47]	68	23,3	74	26,1
> 70	93	1,10 [0,63; 1,91]	46	18,8	47	15,5

\* Résultats fondés sur des analyses exploratoires.

**Tableau 36. Résumé de la survie sans progression en fonction du stade de Binet (analyse ITT) telle qu'évaluée par le CEI\***

Stade de Binet	N	RRI (IC à 95 %)	FC		R-FC	
			Patients (N)	SSP médiane (mois)	Patients (N)	SSP médiane (mois)
Stade A	55	0,68 [0,29; 1,57]	31	22,8	24	51,0
Stade B	326	0,79 [0,58; 1,09]	160	24,6	166	30,2
Stade C	171	0,70 [0,47; 1,03]	85	15,8	86	21,3

\* Résultats fondés sur des analyses exploratoires.

Dans l'étude sur les cas de LLC déjà traités (voir le Tableau 34), la SSP médiane évaluée par l'investigateur (principal critère d'évaluation) était de 30,6 mois dans le groupe R-FC et de 20,6 mois dans le groupe FC ( $p = 0,0002$ , test de Mantel-Haenszel). Le risque de présenter une manifestation liée à la survie sans progression (progression ou décès, selon ce qui se produit en premier) était réduit de 35 %, une valeur significative sur le plan statistique (RRI = 0,65; IC à 95 % [0,51, 0,82];  $p = 0,0002$ , test de Wald) dans le groupe R-FC en comparaison avec le groupe FC (voir le Tableau 34). Quarante-quatre pour cent des patients du groupe FC et 60 % de ceux du groupe R-FC ne présentaient aucune progression de la maladie après 2 ans, selon les valeurs estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

Selon les évaluations effectuées par le Comité d'examen indépendant (CEI), la SSP médiane était de 21,7 mois dans le groupe FC et de 26,7 mois dans le groupe R-FC ( $p = 0,0218$ , test de Mantel-Haenszel non stratifié). L'ajout de rituximab au schéma FC a amené une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 24 % (RRI = 0,76; IC à 95 % [0,60, 0,96];  $p = 0,0222$ , test de Wald) en comparaison avec le schéma FC seul. Quarante-trois pour cent des patients du groupe FC et 54 % de ceux du groupe R-FC ne présentaient aucune progression de la maladie après 2 ans selon les valeurs estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Pour un résumé de la survie sans progression en fonction de l'âge et du stade de Binet, respectivement, telle qu'évaluée par le CEI, veuillez consulter le Tableau 35 et le Tableau 36. Ces résultats sont fondés sur des analyses exploratoires.

Dans cet essai ouvert et randomisé, la discordance entre les résultats liés à l'efficacité évalués par l'investigateur et par le CEI est attribuable à des différences dans l'évaluation de l'état de la maladie (absence ou présence de progression) et dans la détermination du moment de la progression. Les discordances observées reflètent l'aspect subjectif de l'évaluation de la SSP dans les essais ouverts. Il faut donc faire preuve de circonspection dans l'interprétation de ces résultats.

Aucun bienfait sur le plan de la SG n'a été démontré, et un suivi est requis pour permettre de tirer des conclusions valables au sujet de l'effet du schéma R-FC par rapport au schéma FC quant à la survie globale.

## **POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

L'efficacité et l'innocuité du rituximab ont été évaluées dans trois études multicentriques contrôlées, randomisées et à double insu portant sur le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

L'étude 1 était une étude comparative menée à double insu chez 517 patients ayant montré une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Les patients admis présentaient une polyarthrite rhumatoïde évolutive grave selon les critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR). Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24. Les patients ont reçu deux perfusions i.v. de 1000 mg de rituximab à 15 jours d'intervalle, chacune administrée après une perfusion i.v. de 100 mg de méthylprednisone. Une prémédication par acétaminophène et diphénhydramine a été donnée avant chaque perfusion de rituximab. Tous les patients ont reçu conjointement du méthotrexate par voie orale (10 à 25 mg/semaine) ainsi que 60 mg de prednisone par voie orale des jours 2 à 7, suivis de 30 mg des jours 8 à 14 suivant la première perfusion. Les patients ont été suivis après la semaine 24 pour une analyse à long terme comportant une évaluation radiographique. Pendant ce temps, les patients pouvaient recevoir d'autres traitements par rituximab (2 × 1000 mg + MTX) lors d'une étude de prolongation en mode ouvert (voir **Réponse radiographique**). La fréquence d'administration de traitements répétés dépendait de l'évaluation clinique, mais n'avait jamais lieu moins de 16 semaines après le traitement antérieur par rituximab.

L'étude 2 était une étude contrôlée, randomisée, à double insu, avec double placebo et multifactorielle (3 × 3), qui avait pour but de comparer deux doses différentes de rituximab, administrées avec ou sans corticostéroïdes durant la perfusion, et conjointement à une dose hebdomadaire de méthotrexate, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui n'avaient pas répondu à un traitement par au moins un, mais pas plus de cinq autres antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM).

L'étude 3 était une étude contrôlée, à double insu, avec double placebo, visant à évaluer le rituximab en monothérapie, et le rituximab administré conjointement avec du cyclophosphamide ou du méthotrexate, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui n'avaient pas répondu à un ou plusieurs traitements précédents par des ARMM.

Le traitement comparateur dans les trois études était le méthotrexate administré une fois par semaine (10 à 25 mg/semaine).

### **Résultats sur l'activité de la maladie**

Dans les trois études, la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 20 % du score ACR était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu deux perfusions de 1000 mg de rituximab que dans celui recevant le méthotrexate seul (Tableau 37). L'effet thérapeutique a été semblable chez tous les patients, indépendamment du statut du facteur rhumatoïde (FR), de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs et de l'activité de la maladie.

Le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 chez les patients FR- a été significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'association rituximab + MTX (40 %) que dans celui ayant reçu l'association placebo + MTX (12 %) ( $p = 0,0009$ ), mais cependant inférieur à celui des patients

FR+ (54 %). Chez les 96 patients positifs pour les anticorps humains anti-chimères (HACA), 61 (63,4 %) ont obtenu au moins une réponse ACR20 après le premier traitement. En présence et en l'absence d'HACA, la variation moyenne de l'indice DAS par rapport aux valeurs de départ a été de -2,36 et de -2,23, respectivement.

La proportion de patients traités par rituximab ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 aux États-Unis et à l'extérieur des États-Unis (incluant le Canada) a été de 44 % et de 61 %, respectivement, comparativement à 18 % pour les patients traités par le placebo dans les deux régions. L'effet du traitement favorisant le rituximab était statistiquement significatif dans les deux régions ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 37. Comparaison des réponses ACR à la semaine 24 dans les trois études (Population ITT)**

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

<sup>1</sup> $p \leq 0,0001$ ; <sup>2</sup> $p \leq 0,001$ ; <sup>3</sup> $p < 0,05$

Dans l'étude 3, le taux de réponse ACR20 chez les patients traités par rituximab seul a été de 65 %, comparativement à 38 % dans le groupe traité par le méthotrexate seul ( $p = 0,025$ ).

Des améliorations significatives sur les plans clinique et statistique ont également été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR (nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, évaluation globale par le patient et par le médecin, indice d'incapacité au questionnaire sur l'évaluation de la santé [*Health Assessment Questionnaire* – HAQ], évaluation de la douleur, protéine C réactive [mg/dL]).

**Tableau 38. Composantes de la réponse ACR dans l'étude 1**

Rituximab + MTX (N = 122)	Étude 1 (Patients FR+ et FR-)					
	Placebo + MTX (N = 201)			Rituximab + MTX (N = 298)		
	Sem. 0 (ÉT) Extrêmes	Sem. 24 (ÉT) Extrêmes	Variation moyenne (%) (ÉT) Extrêmes	Variation moyenne (%) (ÉT) Extrêmes	Variation moyenne (%) (ÉT) Extrêmes	Variation moyenne (%) (ÉT) Extrêmes
N <sup>bre</sup> d'articulations douloureuses (68)	32,9 (15,61) 1:68	30,2 (18,99) 0:68	7,2 (144,58) -100:1733,3	33,9 (15,23) 3:68	19,5* (18,53) 0:68	-41,8 (52,39) -100:264,7
N <sup>bre</sup> d'articulations tuméfiées (66)	22,9 (12,71) 8:64	20,3 (13,44) 0:63	-5,6 (59,19) -100:387,5	23,4 (11,87) 4:66	13,0* (12,70) 0:64	-43,0 (52,65) -100:366,7
Évaluation globale par le médecin <sup>a</sup>	6,7 (1,629) 1,8:10	6,1 (2,573) 0,2:10	-4,2 (47,23) -97,1:183,3	6,9 (1,597) 1,2:9,8	4,0* (2,573) 0:10	-40,8 (39,31) -100:100
Évaluation globale par le patient <sup>b</sup>	7,0 (2,006) 0,9:10	6,4 (2,521) 0,3:10	-3,1 (44,01) -95,9:240	6,9 (2,106) 0,1:10	4,3** (2,752) 0,0:10	-25,4 (117,90) -100:1300
Douleur <sup>a</sup>	6,5 (2,132) 0,6:10	6,2 (2,561) 0,1:10	2,8 (55,61) -98,4:347,4	6,4 (2,228) 0,2:10	4,1** (2,711) 0,0:10	-23,8 (131,59) -100:2050
Indice d'incapacité (HAQ) <sup>b</sup>	1,9 (0,54) 0,5:3,0	1,8 (0,64) 0,0:3,0	-2,0 (30,46) -100:183,3	1,9 (0,58) 0,1:3,0	1,4* (0,74) 0,0:3,0	-24,3 (34,92) -100:100
Protéine C réactive (mg/dL)	3,8 (4,07) 0,2:22,7	3,7 (4,12) 0,2:23,9	80,0 (452,94) -98,2:4800	3,7 (3,83) 0,2:23,7	1,7* (2,45) 0,2:22,2	-36,3 (80,3) -99,1:550

<sup>a</sup> Échelle visuelle analogique : 0 = le mieux, 10 = le pire.

<sup>b</sup> Indice d'incapacité – questionnaire sur l'évaluation de la santé : 0 = le mieux, 3 = le pire.

\*  $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,005$  rituximab + MTX moins Placebo + MTX après stratification pour le facteur rhumatoïde, la région et le score ACR initial.

Une variation négative (%) par rapport aux valeurs de départ indique une amélioration.

L'indice de l'activité de la maladie (DAS28) a accusé une baisse nettement plus grande chez les patients traités par rituximab que chez ceux ayant reçu le méthotrexate seul. La proportion de patients ayant signalé une réponse EULAR modérée à bonne était significativement plus grande chez ceux traités par rituximab que ceux recevant le méthotrexate seul (Tableau 39).

Des traitements multiples par rituximab + MTX (2 × 1 g) ont donné lieu à des améliorations soutenues des signes cliniques et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que du fonctionnement physique chez les patients qui sont demeurés sous traitement.

Dans une étude pendant laquelle le traitement était administré jusqu'à la rémission d'après les critères DAS28-vitesse de sédimentation, tous les patients ont reçu du rituximab puis un autre traitement par rituximab ou un placebo. L'efficacité était meilleure chez les patients qui avaient reçu un traitement répété par rituximab, comparativement aux patients traités subséquentment par placebo, à la semaine 48 par rapport au départ, selon la réponse ACR20 (53,5 % c. 44,6 %;  $p = 0,0195$ ).

**Tableau 39. Comparaison des réponses DAS et EULAR à la semaine 24 (Population ITT)**

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 g
<b>Étude 1</b>	<b>(N = 201)</b>	<b>(N = 298)</b>
Variation DAS28 (moyenne [écart type])	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Réponse EULAR		
Nulle	78 %	35 %
Modérée	20 %	50 %*
Bonne	2 %	15 %
<b>Étude 2</b>	<b>(N = 143)</b>	<b>(N = 185)</b>
Variation moyenne DAS28 (écart type)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Réponse EULAR		
Nulle	61 %	37 %
Modérée	35 %	40 %
Bonne	4 %	23 %
<b>Étude 2</b>	<b>(N = 40)</b>	<b>(N = 40)</b>
Variation DAS (moyenne [écart type])	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)
Réponse EULAR		
Nulle	50 %	18 %
Modérée	45 %	63 %
Bonne	5 %	20 %

\*  $p < 0,0001$ . Les valeurs  $p$  n'ont pas été calculées pour les études 2 et 3.

### Réponse radiographique

Dans l'étude 1 (WA17042), les lésions articulaires ont été évaluées par radiographie et exprimées en termes de changement du score total de Sharp modifié par Genant ainsi que des scores d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire. L'association rituximab + MTX a ralenti la progression des lésions articulaires par rapport au placebo + MTX après 1 an, comme le montre le Tableau 40.

**Tableau 40. Changement radiographique moyen à 104 semaines par rapport au départ**

Paramètre	Réponse inadéquate aux anti-TNF			IC à 95 %
	Rituximab 2 x 1000 mg + MTX <sup>b</sup>	Placebo + MTX <sup>c</sup>	Différence (placebo – rituximab)	
<u>Changement à la 1<sup>re</sup> année</u>				
Score total de Sharp	0,66	1,77	1,11	(0,48, 1,76)
Score de l'érosion	0,44	1,19	0,75	(0,31, 1,19)
Score du pincement de l'interligne articulaire	0,22	0,58	0,36	(0,10, 0,62)
<u>Changement à la 2<sup>e</sup> année<sup>a</sup></u>				
Score total de Sharp	0,48	1,04	---	---
Score de l'érosion	0,28	0,62	---	---
Score du pincement de l'interligne articulaire	0,20	0,42	---	---

<sup>a</sup> D'après les scores radiographiques après 104 semaines d'observation.

<sup>b</sup> Les patients ont reçu l'association rituximab + MTX pendant jusqu'à 2 ans.

<sup>c</sup> Patients sous placebo + MTX. Les patients sous placebo + MTX pouvaient recevoir un traitement répété par rituximab + MTX à partir de la semaine 16.

Lors de l'étude 1 sur la polyarthrite rhumatoïde et de sa prolongation en mode ouvert, 70 % des patients randomisés initialement pour recevoir l'association rituximab + MTX et 72 % des patients randomisés initialement pour recevoir l'association placebo + MTX ont été évalués par radiographie à l'année 2. Comme le montre le Tableau 40, la progression des lésions articulaires sous rituximab + MTX a été réduite davantage à la deuxième année de traitement.

Après 2 ans sous rituximab + MTX, aucune progression des lésions articulaires n'a été constatée chez 57 % des patients, l'absence de progression étant définie par une variation de zéro ou moins du score total de Sharp modifié par Genant, comparativement au départ. Lors de la première année, 60 % des patients recevant l'association rituximab + MTX ne présentaient aucune progression à la semaine 56 par rapport au départ, tandis que c'était le cas pour 46 % des patients recevant l'association placebo + MTX. Durant la deuxième année de traitement par rituximab + MTX, le nombre de patients n'ayant présenté aucune progression, de la semaine 56 à la semaine 104, était plus grand que durant la première année (68 % contre 60 %). Par ailleurs, 87 % des patients traités par l'association rituximab + MTX qui n'ont présenté aucune progression durant la première année n'en ont présenté aucune la deuxième année non plus.

### Résultats sur la qualité de vie et le fonctionnement physique

Les patients traités par rituximab ont signalé une amélioration dans tous les questionnaires d'auto-évaluation (indice d'incapacité du questionnaire sur l'évaluation de la santé [HAQ-DI], indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue [FACIT-F] et indice d'évaluation de l'état de santé [SF-36] – Tableau 41 et Tableau 42). Une baisse significative de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et de l'indice de fatigue (FACIT-F), et une amélioration au niveau de la santé physique et de la santé mentale (SF-36), ont été constatées dans le groupe traité par rituximab, comparativement au groupe traité par le méthotrexate seul.

**Tableau 41. Questionnaire SF-36 (Short Form Health Survey) : variation (moyenne et par catégorie) par rapport aux valeurs initiales, à la semaine 24**

	Étude 1	
	Placebo + MTX N = 197 <sup>#</sup>	Rituximab + MTX N = 294 <sup>#</sup>
<b>Santé mentale</b>		
Variation moyenne (écart type)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)
Valeur <i>p</i> *	0,0002	
Extrêmes	-28:46	-24:60
Amélioration	40 (20 %)	111 (38 %)
Aucun changement	128 (65 %)	144 (49 %)
Aggravation	29 (15 %)	39 (13 %)
Valeur <i>p</i> *	0,0015	
<b>Santé physique</b>		
Variation moyenne (écart type)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)
Valeur <i>p</i> *	< 0,0001	
Extrêmes	-24:23	-29:31
Amélioration	25 (13 %)	141 (48 %)
Aucun changement	158 (80 %)	136 (46 %)
Aggravation	14 (7 %)	17 (6 %)
Valeur <i>p</i> *	< 0,0001	

\* Aucune analyse n'a été faite sur les données de l'étude 2.

Catégories de variation (Santé mentale) : variation > 6,33 = amélioration; -6,33 ≤ variation < 6,33 = aucun changement; variation < -6,33 = aggravation. Catégories de variation (Santé physique) : variation > 5,42 = amélioration; -5,42 ≤ variation < 5,42 = aucun changement; variation < -5,42 = aggravation.

<sup>#</sup> Résultats basés sur le report en aval de la dernière observation. Nombre de patients ayant répondu au sondage à la semaine 24 : 116 dans le groupe placebo et 262 dans le groupe rituximab.

**Tableau 42. Réponses au HAQ à la semaine 24 dans l'étude 1**

Réponse à la semaine 24 : variation par rapport aux valeurs initiales	Placebo + MTX N = 201 <sup>#</sup> Moyenne (ÉT)	Rituximab + MTX N = 298 <sup>#</sup> Moyenne (ÉT)	Valeur <i>p</i>
HAQ	-0,1 (0,5) -2,0:1,4 (extrêmes)	-0,4 (0,6) -2,5:1,3 (extrêmes)	< 0,0001

Abréviations : MTX = méthotrexate; HAQ = questionnaire sur l'évaluation de la santé.

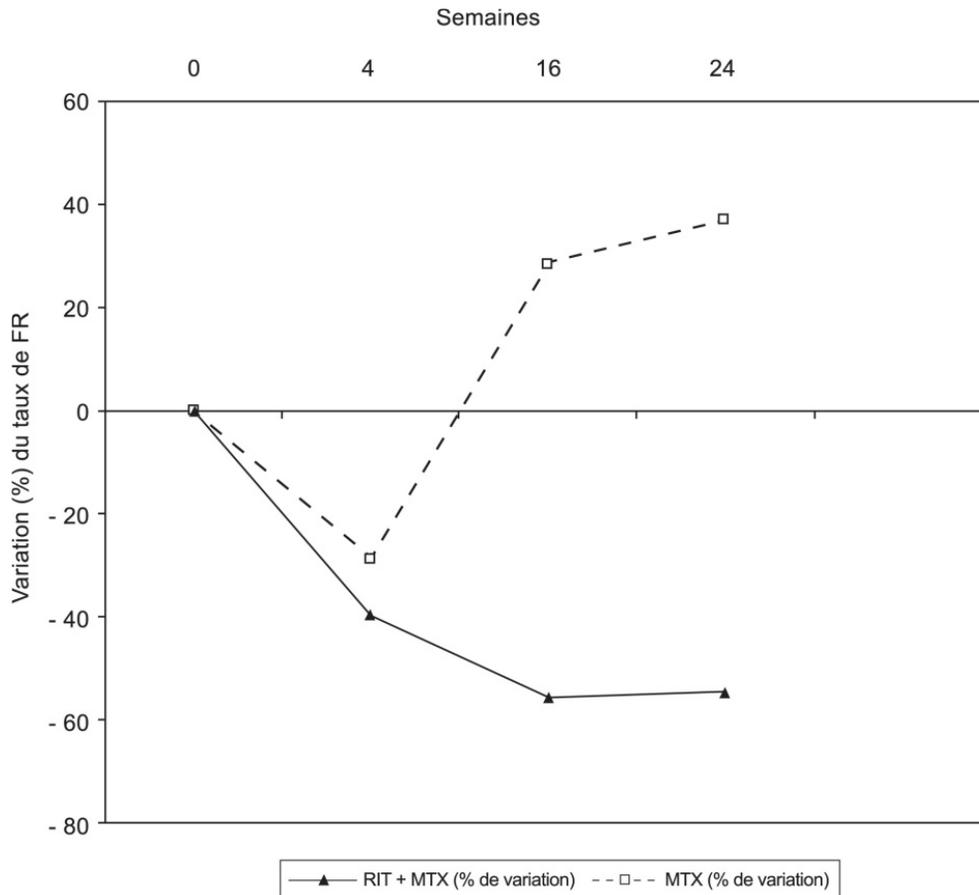
<sup>#</sup> Résultats basés sur le report en aval de la dernière observation. Nombre de patients ayant répondu au sondage à la semaine 24 : 120 dans le groupe placebo et 273 dans le groupe rituximab.

À la semaine 24, la proportion de patients ayant montré une amélioration cliniquement significative de l'indice HAQ-DI (définie par une baisse de l'indice global individuel > 0,25) était plus élevée parmi les patients traités par rituximab que parmi ceux ayant reçu le méthotrexate seul, ce qui a été constaté dans les trois études.

## Mesures des valeurs biologiques

Chez les patients porteurs du facteur rhumatoïde (FR) ayant participé aux protocoles WA17042, WA16291 et WA17043, le traitement par rituximab a entraîné une baisse marquée des concentrations du FR (extrêmes : 45 à 64 %, Figure 2).

**Figure 2. Variation (%) de la concentration totale du FR en fonction du temps – Étude 1 (Population ITT, patients FR+)**



Les concentrations plasmatiques globales d'immunoglobulines, la numération lymphocytaire globale et la numération leucocytaire sont généralement demeurées dans les valeurs normales à la suite du traitement par rituximab, mise à part une baisse transitoire du nombre de leucocytes au cours des quatre premières semaines qui ont suivi le traitement. Les titres d'anticorps IgG antiourliens, antirubéoleux, antivaricelleux, antitétaniques, antigrippaux et antipneumococciques sont demeurés stables pendant 24 semaines après le traitement par rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les effets du rituximab sur divers marqueurs biologiques ont été évalués chez des patients de l'étude 3 (WA16291). Dans le cadre de cette sous-étude, on a mesuré l'influence d'un seul traitement par rituximab sur différents marqueurs biochimiques, parmi lesquels des marqueurs de l'inflammation (interleukine 6, protéine C réactive, protéine amyloïde A sérique, isotypes A8 et A9 de la protéine S100), des auto-anticorps (FR et anticorps anti-peptide cyclique citrulliné) et des marqueurs du renouvellement et du remodelage osseux (ostéocalcine et propeptide N-terminal du collagène de type 1 [P1NP]). L'administration de rituximab, seul ou en association avec le méthotrexate ou le cyclophosphamide, a entraîné une baisse significative des

marqueurs inflammatoires au cours des 24 premières semaines de suivi, de même qu'une hausse significative des marqueurs du renouvellement osseux (ostéocalcine et P1NP), comparativement au méthotrexate seul.

### **Étude sur la perfusion de 120 minutes (ML25641) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

Dans le cadre de l'étude ML25641, un essai multicentrique en mode ouvert comportant un seul groupe de traitement, l'innocuité de la perfusion de 120 minutes de rituximab a été évaluée chez un total de 351 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave qui n'avaient pas bien répondu à au moins un inhibiteur du TNF et qui n'avaient jamais reçu de rituximab (N = 306) ou avaient déjà reçu un ou deux traitements par rituximab (N = 45). Les patients qui présentaient des antécédents de réaction grave liée à la perfusion de tout agent biologique, y compris le rituximab, ou souffraient d'une maladie cardiovasculaire significative sur le plan clinique ont été exclus de l'étude.

Les patients admissibles ont reçu deux traitements par rituximab consistant chacun en deux perfusions de 1000 mg en association avec du MTX. Les perfusions du premier cycle de traitement ont été administrées les jours 1 (perfusion 1) et 15 (perfusion 2); celles du deuxième traitement ont été administrées six mois plus tard, soit les jours 168 (perfusion 3) et 182 (perfusion 4). La perfusion 1 a été administrée sur une période de 4,25 heures et les perfusions 2, 3 et 4, sur une période de 120 minutes. Les patients qui présentaient toute réaction grave liée à la perfusion lors d'une quelconque perfusion étaient retirés de l'étude. L'incidence des réactions à la perfusion survenues pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion 2 administrée sur 120 minutes constituait le critère d'évaluation principal de l'étude.

Lors de la perfusion 2, l'incidence des réactions à la perfusion a été de 6,5 % (IC à 95 % [4,1 % - 9,7 %]), ce qui coïncide avec l'incidence notée lors d'études antérieures. Une proportion de 0,6 % (IC à 95 % [0,1 % - 2,1 %]) de ces réactions étaient de grades 3 et 4, et aucune réaction grave n'a été observée. Par ailleurs, l'incidence des réactions aux perfusions 3 et 4 a été de 5,9 % (IC à 95 % [3,5 % - 9,3 %]) et de 0,7 % (IC à 95 % [0,1 % - 2,6 %]), respectivement. Les données concernant les perfusions 3 et 4 démontrent une faible incidence de réactions à la perfusion, semblable à celle notée lors d'études antérieures; aucune réaction de grades 3 et 4 ni de réaction grave n'a été recensée. Des réactions aiguës nécessitant une modification de la dose (arrêt, ralentissement ou interruption de la perfusion) sont survenues respectivement chez 12 % et 3,9 % des patients soumis à la perfusion 1 administrée selon le schéma standard et à la perfusion 2 administrée plus rapidement, soit sur 120 minutes (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**).

### **GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (GPA, AUSSI CONNUE SOUS LE NOM DE GRANULOMATOSE DE WEGENER) ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE (PAM)**

Une étude multicentrique de non-infériorité, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée contre substance active, a permis de démontrer l'efficacité et l'innocuité du rituximab dans les cas de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) actives et graves.

Au total, 197 patients atteints de GPA/PAM active et grave ont été inscrits et traités. Les patients étaient âgés de 15 ans et plus; ils avaient reçu un diagnostic de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) (75 % des patients) ou un diagnostic de polyangéite microscopique (PAM) (24 % des patients) active et grave selon les critères de la conférence de consensus de Chapel Hill (1 % des patients avaient une GPA/PAM de type inconnu). Parmi les 99 patients traités par rituximab

lors de l'étude de phase III, 3 % étaient âgés de moins de 18 ans, 61 % avaient entre 18 et 64 ans et 36 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Le Tableau 43 ci-dessous résume les données démographiques des patients et les caractéristiques de leur maladie au départ.

Les patients étaient répartis aléatoirement dans un rapport de 1 pour 1 afin de recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale quotidiennement (2 mg/kg/jour) pendant 3 à 6 mois suivi par de l'azathioprine, soit du rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients des deux groupes ont reçu quotidiennement 1000 mg de méthylprednisolone par bolus intraveineux (ou une dose équivalente d'un autre glucocorticoïde) pendant 1 à 3 jours, suivis par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). L'élimination graduelle de la dose de prednisone devait être atteinte 6 mois après le début du traitement à l'étude.

**Tableau 43. Données démographiques et caractéristiques de la maladie au début de l'étude RAVE**

	Rituximab n = 99	Cyclophosphamide n = 98	Tous les patients n = 197
<b>Âge lors de la sélection (ans)</b>			
Moyenne (ÉT)	54,0 (16,76)	51,5 (14,07)	52,8 (15,49)
Extrêmes (min.-max.)	16-92	15-80	15-92
<b>Sexe (%)</b>			
Masculin	46,5	54,1	50,3
Féminin	53,5	45,9	49,7
<b>Race principale (%)</b>			
Blanche	91,9	94,9	93,4
Noire ou Afro-américaine	3,0	3,1	3,0
Asiatique	1,0	0,0	0,5
Autre	4,0	2,0	3,0
<b>Origine ethnique (%)</b>			
Autre qu'hispanique ou latino-américaine	91,9	94,9	93,4
Hispanique ou latino-américaine	6,1	3,1	4,6
Inconnue	2,0	2,0	2,0
<b>Type de vascularite à ANCA (%)</b>			
Granulomatose de Wegener	73,7	75,5	74,6
Polyangéite microscopique	24,2	24,5	24,4
Indéterminé	1,0	0	0,5
Manquant	1,0	0	0,5

	Rituximab n = 99	Cyclophosphamide n = 98	Tous les patients n = 197
<b>Nouvellement diagnostiqué à l'inscription (%)</b>	48,5	49,0	48,7
Score BVAS/WG, moy. (ÉT) <sup>a</sup>	8,1 (2,82)	8,0 (3,41)	8,0 (3,12)
Clairance de la créatinine, moy. (ÉT) (mL/min)	76,5 (46,27)	91,4 (49,24)	83,9 (48,23)
Clairance de la créatinine, médiane (mL/min)	67,61	87,47	73,81
<b>Atteintes des organes (%)<sup>b</sup></b>			
<b>Reins</b>	65,7	66,3	66,0
Hématurie	28,3	28,6	28,4
Cylindres hématiques	37,4	35,7	36,5
Hausse de la créatinine > 30% ou baisse > 25 % de la clairance de la créatinine	34,3	36,7	35,5
<b>Poumons</b>	52,5	54,1	53,3
Hémorragie alvéolaire	27,3	23,5	25,4
Atteinte de la muqueuse bronchique	4,0	9,2	6,6
Nodules ou cavités	18,2	27,6	22,8
Autres infiltrations pulmonaires	25,3	21,4	23,4
Pleurésie	8,1	9,2	8,6
Insuffisance respiratoire	2,0	0	1,0

ANCA = *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* (anticorps anticytoplasme des neutrophiles); BVAS/WG = *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis* (score d'activité de la vascularite pour la granulomatose de Wegener); ÉT = écart type; moy. = moyenne; c-ANCA = ANCA cytoplasmique; MPO = myéloperoxidase; p-ANCA = ANCA périmucléaire; PR3 = protéinase 3.

<sup>a</sup> Les scores d'une survenue ou d'une aggravation de la maladie s'étendent de 0 à 67 (plus le score est élevé, plus la maladie est active). n = 77 dans le groupe sous rituximab et n = 67 dans le groupe sous cyclophosphamide.

<sup>b</sup> La compilation comprend la survenue ou l'aggravation d'une atteinte d'organe, de même que les cas non persistants.

## Rémission complète

La mesure principale des résultats consistait en l'atteinte d'une rémission complète à 6 mois, définie par un score BVAS/WG (score d'activité de la vascularite pour la granulomatose de Wegener) de 0, et l'élimination de la corticothérapie. La marge de non-infériorité dans la différence entre les traitements a été prédéterminée à 20 %. L'étude a établi la non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide pour ce qui est de l'atteinte d'une rémission complète à 6 mois (Tableau 44).

**Tableau 44. Pourcentage de patients atteignant une rémission complète à 6 mois (population que l'on avait l'intention de traiter)**

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Différence entre les traitements (rituximab – cyclophosphamide)
Taux	63,6 %	53,1 %	10,6 %
IC à 95,1 % <sup>b</sup>	(54,1 %, 73,2 %)	(43,1 %, 63,0 %)	(-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> La non-infériorité a été démontrée, car la limite inférieure (-3,2 %) demeurait supérieure à la marge prédéterminée de non-infériorité (-20 %).

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 95,1 % reflète l'alpha additionnel de 0,001 tenant compte du caractère intérimaire des résultats de l'analyse d'efficacité.

### Réadministration du traitement par rituximab

L'efficacité et l'innocuité de traitements subséquents par rituximab dans les cas de GPA et de PAM n'ont pas été déterminées (voir les sections 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Études immunohistologiques sur des tissus humains

La réactivité tissulaire du rituximab, anticorps chimérique murin-humain, a été évaluée au moyen de 32 tissus humains différents fixés avec de l'acétone. L'anticorps a été biotinylé pour éviter la coloration du fond. Une analyse par trieur de cellules activé par fluorescence réalisée avec des cellules antigène-positives n'a révélé aucune perte d'immunoréactivité à la suite de la biotinylation.

La réactivité tissulaire du rituximab biotinylé s'est révélée très restreinte, la fixation à l'antigène ne s'observant que pour un sous-groupe de cellules d'origine lymphoïde. Une immunoréactivité a été observée dans la pulpe blanche de la rate, les follicules lymphoïdes des amygdales et seulement certains lymphocytes B présents dans les ganglions lymphatiques. On a également observé une immunoréactivité entre le rituximab et des cellules lymphoïdes présentes dans d'autres organes, par exemple dans l'intestin grêle, le gros intestin et l'estomac.

Toutes les cellules d'épithéliums simples, ainsi que les cellules d'épithéliums stratifiés et d'épithéliums pavimenteux de différents organes, se sont révélées non réactives. De même, aucune réactivité n'a été observée avec les cellules neuroectodermiques, y compris celles présentes dans le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques. Les éléments mésenchymateux, comme les cellules des muscles squelettiques et des muscles lisses, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules inflammatoires polynucléaires, se sont révélés négatifs.

## **Évaluation *in vitro* de la réaction croisée avec des tissus humains : rituximab, lot 0111**

La spécificité du lot 0111 de l'anticorps rituximab biotinylé envers les tissus humains a été évaluée au moyen de la coloration à l'immunoperoxydase de tissus humains adultes sains prélevés au moment de l'autopsie et fixés dans le formol. On a choisi du rituximab biotinylé afin d'éviter que l'utilisation de réactifs secondaires anti-humains n'entraîne une réaction de fond. Des lignées de cellules humaines CD20 positives (SB) et CD20 négatives (HSB) ont été utilisées comme contrôles, ainsi qu'un anticorps chimérique murin-humain biotinylé non pertinent désigné sous le sigle S-004. Le rapport molaire biotine:protéine était approximativement de 10:1 pour les deux anticorps; aucune perte d'immunoréactivité n'a été observée par cytométrie en flux lors de l'utilisation de cellules SB CD20 positives et de l'anticorps rituximab biotinylé. Une réactivité positive affichant une intensité de coloration de 2+ et 3+ a été observée chez plus de 90 % des cellules contrôles (SB) CD20 positives. Aucune réactivité n'a été observée avec la lignée de cellules HSB CD20 négatives.

L'antigène CD20 a affiché un profil de distribution très restreint dans les tissus humains sains analysés; il était surtout présent dans un sous-groupe de cellules d'origine lymphoïde. On a observé une immunoréactivité dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, les cellules B du sang périphérique, la pulpe blanche de la rate et les follicules lymphoïdes des amygdales. Quelques nodules lymphoïdes dans d'autres tissus organiques, comme l'œsophage, le rein, l'intestin grêle, le pancréas et l'estomac, se sont également révélés réactifs.

Toutes les cellules d'épithéliums simples, ainsi que les cellules d'épithéliums stratifiés et d'épithéliums pavimenteux de différents organes, se sont révélées non réactives, sauf pour deux spécimens de gros intestin qui présentaient des profils de coloration allant de focalisés à diffus. Aucune réactivité n'a été observée avec la plupart des cellules neuroectodermiques, y compris celles du cerveau et des nerfs périphériques; une faible réactivité a été observée dans 30 % des cellules de la microglie présentes dans un des trois spécimens de moelle épinière. Les éléments mésenchymateux, comme les cellules des muscles squelettiques et des muscles lisses, les fibroblastes et les cellules endothéliales, se sont révélés non réactifs.

## **Analyse d'un échantillon de plasma provenant du lot 0111 de rituximab**

Le rituximab a été administré à des macaques de Buffon au cours d'une étude sur le pouvoir pathologique et toxicologique à dose élevée, destinée à évaluer l'innocuité de l'anticorps rituximab (lot 0111) produit dans une culture en suspension. On a, de plus, déterminé les taux d'anticorps rituximab et recherché la présence d'anticorps anti-rituximab (anticorps simiens anti-souris [MAMA] et anticorps simiens anti-rituximab [MACA]) dans des échantillons de plasma prélevés chez les singes ayant reçu une perfusion d'anticorps rituximab provenant de ce lot. Les groupes 1 et 2, constitués de deux animaux chacun, ont reçu uniquement le véhicule; les groupes 3 et 4, constitués de 6 animaux répartis à parts égales en fonction du sexe, ont reçu du rituximab (20 mg/kg). Les groupes 1 et 3 ont été traités pendant quatre semaines consécutives, et les groupes 2 et 4, pendant huit semaines consécutives. Les résultats préliminaires des groupes 1 et 3 sont disponibles.

Les résultats de l'étude sur la clairance plasmatique montrent que, chez tous les singes traités, de fortes concentrations plasmatiques de rituximab (186 à 303 µg/mL) étaient atteintes 24 heures après les première et deuxième perfusions. Les taux plasmatiques d'anticorps atteints 24 heures après les troisième et quatrième injections étaient semblables à ceux décelés après les deux premières injections chez trois singes du groupe 3. De plus, les concentrations sont demeurées importantes pendant deux semaines après la dernière perfusion chez ces animaux. Chez les trois autres singes du groupe 3, les taux de rituximab étaient réduits de façon marquée lors de chaque dosage effectué 24 heures et 7 jours après les troisième et

quatrième perfusions; les résultats étaient en corrélation avec la présence d'une réponse entraînant la production d'anticorps MAMA.

Comme on l'avait observé dans des études antérieures chez le singe, une déplétion marquée de cellules B est survenue chez tous les animaux après chacune des quatre perfusions d'anticorps rituximab. Au jour 36, la déplétion de cellules B était cependant plus prononcée chez trois des six singes.

Trois des six singes du groupe 3 ont produit des anticorps anti-rituximab qui ont été décelés deux semaines après la dernière injection d'anticorps. Les résultats sont confirmés par l'augmentation rapide du nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique des trois animaux aux points dans le temps qui sont corrélés avec l'apparition des réponses entraînant la production d'anticorps anti-chimères susceptibles d'être neutralisants. Aucun des autres singes du groupe 3 n'a manifesté de réponse immunitaire anti-rituximab supérieure à 0,2 µg/mL au jour 36. Les résultats montrent que certains singes possédant un système immunitaire compétent peuvent répondre à de multiples expositions à l'anticorps en produisant des quantités importantes d'anticorps neutralisants qui altèrent l'efficacité (pouvoir de déplétion) de l'anticorps.

## **16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives**

### **16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique**

#### **Études *in vitro* et *in vivo***

Une évaluation détaillée a été effectuée afin de démontrer la similarité fonctionnelle de RIABNI, de Rituxan et de MabThera. Pour ce faire, on a comparé l'activité biologique et les propriétés immunochimiques des produits à l'aide d'épreuves de liaison *in vitro* et d'analyses pharmacologiques réalisées sur des cellules et des modèles de xénogreffe de lymphome non hodgkinien.

Les analyses *in vitro* portaient notamment sur l'activité relative à la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et à la phagocytose à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCP), sur la liaison à l'antigène CD20 et sur l'apoptose. La liaison aux récepteurs gamma du fragment cristallisable (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa [type F/V], FcγRIIIb), au récepteur néonatal du fragment cristallisable (FcRn) et au composant 1q du complément (C1q) a également été évaluée. Les autres analyses de caractérisation *in vitro* comprenaient la comparaison de l'internalisation de l'anticorps et de la trogocytose. De plus, une étude pharmacologique *in vivo* sur un modèle murin de xénogreffe de lymphome non hodgkinien a été effectuée afin de comparer l'inhibition de la croissance tumorale.

Les résultats des épreuves *in vitro* et *in vivo* démontrent la similarité fonctionnelle de RIABNI, de Rituxan et de MabThera.

### **16.1.2 Toxicologie comparative**

Une étude de toxicologie portant sur l'administration intraveineuse de doses répétées de RIABNI et de Rituxan (20 mg/kg i.v., 1 fois par semaine pendant 4 semaines; n = 3 par sexe par groupe) a été menée sur des macaques de Buffon mâles et femelles. Des profils toxicologiques semblables ont été observés chez les animaux qui ont reçu RIABNI et chez ceux qui ont reçu Rituxan. Les résultats concordaient avec les données publiées auparavant au sujet du rituximab. Dans l'ensemble, les profils toxicocinétiques de RIABNI et de Rituxan étaient comparables, et aucun effet toxique inattendu n'a été observé avec RIABNI.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de Rituxan<sup>®</sup>, solution à 10 mg/ml pour perfusion intraveineuse, numéro de contrôle de la présentation : 228891, Hoffmann-La Roche Ltée, 10 octobre 2019

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**  
**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE**  
**VOTRE MÉDICAMENT**

Pr**RIABNI**<sup>MC</sup> se prononce *ri-ab-ni*  
rituximab pour injection

**Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **RIABNI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RIABNI**.

RIABNI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence RITUXAN®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

**Mises en garde et précautions importantes**

- RIABNI est associé à certains effets secondaires graves et pouvant même être mortels. Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement du cancer, dans un centre où les réactions soudaines menaçant la vie peuvent être traitées immédiatement.
- Des réactions allergiques mortelles et le syndrome de lyse tumorale causant des lésions mortelles aux reins sont survenus.
- Des réactivations de l'hépatite parfois mortelles se sont produites. La réapparition d'une infection par le virus de l'hépatite B a été observée chez des patients dont une analyse de sang a révélé la présence du virus. Il est recommandé de soumettre tous les patients au dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B avant d'amorcer le traitement par RIABNI.
- De graves infections, parfois mortelles, peuvent survenir pendant un traitement par RIABNI ou après ce traitement. Une infection cérébrale rare par le virus JC causant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès a été signalée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) et de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Il est difficile de prédire qui contractera une LEMP, mais cette infection est plus fréquente chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- De graves réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion de RIABNI ou dans les 24 heures suivant cette perfusion.
- De graves réactions cutanées, dont une épidermolyse bulleuse toxique ou un syndrome de Stevens-Johnson, ont été très rarement signalées. Dans certains cas, elles ont été mortelles.
- De rares cas d'événements cardiovasculaires graves et potentiellement mortels, survenus après le traitement par rituximab, ont été signalés.

### **Pourquoi RIABNI est-il utilisé?**

- RIABNI (également appelé rituximab) est un médicament contre le cancer, qui est utilisé pour arrêter la croissance des cellules cancéreuses et idéalement causer leur mort. Il doit être prescrit par un médecin.
- Ce médicament sert à traiter les patients atteints de certains types de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphoïde chronique.

### **Qu'est-ce qu'un lymphome non hodgkinien?**

Un lymphome non hodgkinien est un cancer des lymphocytes (cellules lymphatiques), qui se trouvent dans le sang et les ganglions lymphatiques. Les ganglions lymphatiques sont situés dans la tête et le cou, aux aisselles, à l'aîne et dans la poitrine et l'abdomen. Les lymphocytes sont un type de globules blancs et se répartissent en deux groupes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B produisent des anticorps (protéines qui aident le système immunitaire à lutter contre les substances étrangères qui pénètrent dans le corps). Tous les lymphocytes B (ou cellules B) présentent un marqueur à leur surface : le marqueur CD20.

### **Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique?**

La leucémie lymphoïde chronique est un cancer de la moelle osseuse (tissu spongieux au milieu des os qui fabrique les globules sanguins). Elle touche les cellules de la lymphe (lymphocytes), une sorte de globule blanc. Les lymphocytes se répartissent en deux groupes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B produisent des anticorps (protéines qui aident le système immunitaire à lutter contre les substances étrangères qui pénètrent dans le corps). Tous les lymphocytes B (ou cellules B) présentent un marqueur à leur surface : le marqueur CD20.

### **Comment RIABNI agit-il?**

Le corps humain a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Il répond à l'apparition de cellules cancéreuses en produisant des protéines spéciales, appelées anticorps. Des chercheurs ont étudié cette réponse et appris à créer en dehors du corps humain des anticorps qui aident à traiter le cancer. On les appelle des anticorps monoclonaux.

Des anticorps monoclonaux sont maintenant créés pour attaquer des tumeurs dans le but d'empêcher la croissance du cancer.

RIABNI appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. C'est un anticorps qui cible les cellules B ayant le marqueur CD20 pour arrêter leur activité. RIABNI se fixe au marqueur CD20 situé sur la cellule B. Une fois qu'il est fixé, son action permet d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses et peut-être de les détruire.

RIABNI est le plus actif chez les patients dont le lymphome est de type B (à cellules B).

### **Quels sont les ingrédients de RIABNI?**

Ingrédient médicinal : rituximab

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection et polysorbate 80

### **RIABNI est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Liquide concentré pour administration intraveineuse (i.v)

## Qui devrait prendre RIABNI?

RIABNI seul est administré aux patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, de faible grade, qui n'ont jamais été traités ou qui ne répondent plus à leur traitement anticancéreux en cours ou dont le lymphome est réapparu malgré un traitement anticancéreux précédent.

Selon le type de lymphome, RIABNI peut aussi être administré en association avec le protocole de chimiothérapie CHOP ou CVP. CHOP signifie cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; CVP veut dire cyclophosphamide, vincristine et prednisolone.

RIABNI peut aussi être utilisé comme traitement continu (d'entretien) chez les patients qui ont répondu au traitement initial.

RIABNI est également utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique modérée ou grave (stade B ou C) à lymphocytes B. Dans l'étude sur la LLC, RIABNI a été utilisé avec 2 autres agents de chimiothérapie, l'association FC (correspondant à la première lettre de « fludarabine » et de « cyclophosphamide »).

## Ne prenez pas RIABNI si :

- Si vous êtes allergique au rituximab, à des protéines d'origine similaire provenant des souris ou des humains, ou à tout autre ingrédient de RIABNI, ou encore si vous avez déjà eu une infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), vous ne devez pas prendre RIABNI.

## Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIABNI afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez déjà eu une mauvaise réaction au rituximab ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous prenez d'autres médicaments (qu'ils soient prescrits ou non par votre médecin), notamment un médicament pour réduire la tension artérielle; vous avez l'intention de recevoir un vaccin durant ou après votre traitement par RIABNI.
- Vous avez une maladie pulmonaire, car vous risquez davantage d'avoir de la difficulté à respirer durant votre perfusion de RIABNI.
- Vous avez déjà eu l'hépatite B (ou avez présentement l'hépatite B) ou la tuberculose.
- Vous êtes enceinte, vous avez l'intention de devenir enceinte ou vous allaitez.

## Autres mises en garde à connaître

- Le rituximab n'a pas été étudié chez des femmes enceintes, ni chez des femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous allaitez, ne manquez pas d'en parler à votre médecin pour déterminer si RIABNI vous convient. Les femmes doivent éviter une grossesse et prendre des moyens de contraception efficaces durant le traitement par RIABNI et pendant toute l'année qui suit.
- RIABNI est perfusé (administré goutte à goutte) par voie intraveineuse (dans une veine). Les patients ressentent très souvent des effets secondaires pendant la perfusion de RIABNI. La

plupart des patients reçoivent aussi des médicaments comme l'acétaminophène (TYLENOL®), des antihistaminiques et des stéroïdes contre les réactions allergiques (comme la prednisone) avant la perfusion comme mesure préventive. Si vous avez de la difficulté à respirer, si vous avez chaud ou frissonnez ou si vous avez de l'urticaire ou des démangeaisons, dites-le immédiatement à la personne qui vous donne la perfusion.

- Ces effets secondaires se produisent le plus souvent pendant les premières perfusions de RIABNI. Si vous présentez l'un de ces symptômes, la perfusion sera ralentie ou interrompue pendant un certain temps. Une fois ces symptômes disparus ou atténués, la perfusion peut reprendre.
- Si vous avez déjà eu une maladie cardiaque (comme l'angine de poitrine [douleur au cœur], l'arythmie [palpitations, battements de cœur irréguliers] ou une insuffisance cardiaque) ou de la difficulté à respirer, votre médecin vous surveillera de près durant votre traitement par RIABNI.
- Un patient atteint de LLC qui était tuberculeux a subi une réactivation grave de cette maladie quand il a reçu le rituximab. Si vous pensez avoir déjà eu la tuberculose, dites-le à votre médecin pour qu'il puisse vous examiner avec soin et déterminer si vous présentez des signes de tuberculose.
- Il arrive, dans certains cas, qu'une hépatite B se manifeste à nouveau chez des patients qui ont déjà eu cette maladie. Dites-le à votre médecin si vous pensez avoir eu une hépatite dans le passé.
- Une infection par le virus de l'hépatite B cause une inflammation du foie qui peut se traduire par une légère fièvre, une sensation de malaise, une fatigue, une perte d'appétit, des douleurs abdominales et articulaires ainsi que le jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue. Si vous notez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si vous présentez des signes d'infection par le virus de l'hépatite B, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).
- RIABNI ne convient pas aux personnes qui ont une hépatite B active. Si vous pensez avoir l'hépatite B, mentionnez-le à votre médecin.
- Il ne faut pas administrer de vaccin à virus vivant pendant le traitement par RIABNI. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir tout vaccin avant ou après votre traitement par RIABNI.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation de RIABNI dans le traitement du LNH ou de la LLC. La LEMP est une affection qui provoque des lésions nerveuses dans le cerveau. Veuillez aviser immédiatement votre médecin si vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser ou à marcher; si vous faites des chutes; si vous éprouvez de la maladresse, une faiblesse d'un côté du corps ou des changements de votre humeur ou encore, si vous avez une perte de la vue. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de consulter un neurologue.
- Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés pendant l'emploi du rituximab. Ce syndrome cause une insuffisance rénale soudaine et des rythmes cardiaques anormaux à cause du déséquilibre chimique sanguin, ce qui peut être mortel. Dites-le immédiatement à votre médecin si vous avez des palpitations ou des battements de cœur irréguliers, si vous vomissez, si vous ressentez de la fatigue ou de la faiblesse, si vous avez du mal à vous concentrer ou de la difficulté à penser, si vous éprouvez de l'enflure, de l'engourdissement ou des picotements dans les mains, le visage ou les pieds, si vous avez mal au dos, si vous avez des crampes musculaires, si vous perdez connaissance ou si vous avez du mal à respirer. Comme certaines personnes n'ont aucun symptôme aux premiers stades d'un tel syndrome, votre médecin effectuera des tests sanguins pour détecter cet effet secondaire, entre autres.

- Des problèmes intestinaux, notamment des déchirures ou un blocage pouvant parfois être mortels, risquent de se produire si vous recevez le rituximab avec une chimiothérapie pour traiter un lymphome non hodgkinien. Informez immédiatement votre médecin de toute douleur abdominale survenant pendant le traitement par RIABNI.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RIABNI :**

Avant de commencer votre traitement, ne manquez pas de mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment (y compris ceux que vous avez achetés dans une pharmacie, un supermarché ou un magasin d'aliments naturels). C'est extrêmement important, car la prise de plus d'un médicament à la fois peut amplifier ou affaiblir leur effet. RIABNI ne doit pas être pris avec d'autres médicaments à moins que votre médecin vous ait dit que vous pouvez le faire sans danger.

**Comment faut-il prendre RIABNI?**

*Votre médecin vous a prescrit RIABNI après avoir étudié attentivement votre cas. Ce médicament ne convient pas nécessairement à d'autres personnes dont les problèmes ressemblent aux vôtres.*

**Où reçoit-on les perfusions de RIABNI?**

Votre médecin ou un responsable du Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> offert par Amgen vous aidera à déterminer l'établissement où vous recevrez les perfusions. Le Réseau de perfusion Entrust<sup>MC</sup> regroupe des cliniques situées à différents endroits au Canada et dont le personnel compte des professionnels de la santé qualifiés et formés précisément pour l'administration des perfusions de RIABNI. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> en téléphonant au Programme Victoire<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen au 1-888-706-4717.

**Dose habituelle**

La dose habituelle de RIABNI dépend de la surface corporelle, qui sera calculée par votre médecin.

RIABNI ne se prend pas par la bouche. Il est administré dans une veine de la main ou du bras, dans une tubulure intraveineuse (mince tube de plastique introduit dans la veine). C'est ce qu'on appelle une « perfusion ».

Un professionnel de la santé vous administrera RIABNI dans un établissement de soins de santé, selon l'ordonnance de votre médecin.

Votre première perfusion de RIABNI pourrait prendre la majeure partie d'une journée. D'habitude, les perfusions suivantes sont plus courtes.

## Surdosage

Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de RIABNI, car vous serez surveillé de près par des professionnels de la santé pendant la perfusion. Cependant, si vous craignez que cela se soit produit, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé et avec un centre antipoison.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de RIABNI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

Si une dose de RIABNI a été omise, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Il déterminera quand vous devrez prendre la dose suivante.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIABNI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez RIABNI. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables possibles les plus fréquents sont liés à la perfusion et surviennent chez plus de 30 % des patients recevant le rituximab :

- fièvre et frissons;
- nausées, vomissements, fatigue ou faiblesse, maux de tête, éruptions cutanées, rougeur de la peau, démangeaisons, respiration sifflante ou oppression dans la poitrine, essoufflement, difficulté à respirer, sensation que la langue ou la gorge enfle, irritation de la gorge, rhinite (nez qui coule), baisse temporaire de la tension artérielle, bouffées de chaleur, étourdissements quand on se lève, battements cardiaques rapides, douleur à la poitrine, douleur là où le lymphome non hodgkinien est situé.

Quand ces effets indésirables se produisent, ils commencent le plus souvent entre 30 minutes et 2 heures après le début de la première perfusion, mais ils peuvent aussi survenir après la fin de la perfusion. Les symptômes, habituellement légers ou modérés, peuvent être traités facilement. Ces réactions sont rarement graves. Elles sont moins fréquentes après la première perfusion.

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables en :

- ralentissant ou interrompant la perfusion de RIABNI et en la reprenant une fois les symptômes disparus;
- administrant un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL<sup>®</sup>, un antihistaminique, comme BENADRYL<sup>®</sup>, et un stéroïde qui agit contre les réactions allergiques, comme la prednisone, avant chaque perfusion de RIABNI. Il faut parfois administrer d'autres médicaments pour traiter ces effets indésirables.

## De plus :

- Votre médecin vous demandera peut-être de ne pas prendre de médicament contre l'hypertension artérielle pendant les 12 heures précédant votre perfusion de RIABNI et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Demandez des éclaircissements à votre médecin.

- Étant donné que quelques-uns des médicaments administrés avec RIABNI peuvent causer des étourdissements ou de la somnolence, vous devez vous assurer que quelqu'un vous ramène chez vous après votre traitement.

Il peut aussi y avoir des effets indésirables susceptibles d'être graves, mais qui sont moins fréquents :

- douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers;
- baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes dans le sang, infection et hémorragie;
- destruction rapide de cellules qui entraîne parfois des problèmes de rein, de cœur ou de respiration (syndrome de lyse tumorale);
- rougeur ou ampoules au niveau de la peau ou à l'intérieur de la bouche;
- réapparition d'une hépatite B, qui peut se traduire par les signes et symptômes suivants : légère fièvre, sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur à l'abdomen ou dans les articulations, jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue;
- faiblesse croissante d'un côté du corps, maladresse ou chutes, troubles de la pensée ou de la mémoire, changements d'humeur, changements visuels.

*Si vous avez reçu RIABNI avec une chimiothérapie, les effets indésirables suivants sont aussi possibles :*

- perte soudaine de la parole, faiblesse ou engourdissement dans une partie ou la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexplicables ou chute soudaine;
- zona, qui peut se manifester par les symptômes suivants : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc.

*Veillez consulter votre professionnel de la santé pour connaître les effets indésirables possibles du protocole CHOP, CVP ou FC.*

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Apparition de fièvre ou température dépassant 38 °C		√	
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Symptômes d'infection, entre autres : - fièvre, température de 38 °C ou plus - mal de gorge - toux - rougeur ou enflure - douleur quand vous urinez		√	
Saignement ou bleus inhabituels		√	
Éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire ou douleurs articulaires		√	
Enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut causer de la difficulté à avaler ou à respirer, enflure des mains, des pieds ou des chevilles		√	
Symptômes d'hépatite B, tels que légère fièvre, sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur dans les articulations ou à l'abdomen, jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue		√	
<b>PEU COURANT</b>			
Douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers		√	
Problèmes rénaux, par exemple douleur dans le bas du dos ou sur le côté, enflure des pieds ou du bas des jambes, engourdissement ou picotements dans les pieds ou les mains		√	
Rougeur ou ampoules sur la peau et dans la bouche		√	√
Perte soudaine de la parole, affaiblissement ou engourdissement croissant d'une partie ou de la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexplicables, maladresse ou chutes soudaines, difficulté à penser, problèmes de mémoire, changements d'humeur, changements visuels, changement de l'état mental (par exemple, confusion), crises épileptiques		√	√
Symptômes de zona, entre autres : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage**

Conserver les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de RIABNI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 11 mars 2021

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**  
**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE**  
**VOTRE MÉDICAMENT**

Pr**RIABNI**<sup>MC</sup> Se prononce *ri-ab-ni*  
rituximab pour injection

**Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre RIABNI et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de RIABNI.

RIABNI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence RITUXAN®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

**Mises en garde et précautions importantes**

RIABNI est associé à plusieurs effets secondaires, dont certains peuvent être graves et même être mortels. Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, dans un centre où les médicaments et les soins de soutien nécessaires au traitement des réactions d'hypersensibilité sont immédiatement accessibles advenant une réaction allergique durant la perfusion (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]**).

- De graves réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion de RIABNI.
- La réapparition d'une infection par le virus de l'hépatite B a été observée chez des patients dont une analyse de sang a révélé la présence du virus. Il est recommandé de soumettre tous les patients au dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B avant d'amorcer le traitement par RIABNI.
- De graves infections, parfois mortelles, peuvent survenir pendant un traitement par RIABNI ou après ce traitement. Une infection cérébrale rare par le virus JC causant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès a été signalée chez des patients atteints de maladies auto-immunes traitées par le rituximab. Il est difficile de prédire qui contractera une LEMP, mais cette infection est plus fréquente chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- De graves réactions cutanées, dont une épidermolyse bulleuse toxique ou un syndrome de Stevens-Johnson, ont été très rarement signalées. Dans certains cas, elles ont été mortelles.
- De rares cas d'événements cardiovasculaires graves et potentiellement mortels, survenus après le traitement par rituximab, ont été signalés.

### **Pourquoi RIABNI est-il utilisé?**

- RIABNI (également appelé rituximab) est un médicament injectable utilisé pour soulager les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (conjointement avec le méthotrexate).
- RIABNI, en association avec des glucocorticoïdes, ou « stéroïdes », est aussi utilisé pour réduire l'inflammation associée aux cas graves de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) afin d'aider à maîtriser la maladie.

### **Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde?**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire touchant les articulations. Elle se caractérise par une rougeur, une enflure, une douleur et une raideur dans les articulations des mains, des pieds, des coudes, des genoux ou du cou. Il s'agit d'une maladie auto-immune, c'est-à-dire d'une maladie où une personne produit des anticorps contre son propre système immunitaire ou ses propres protéines.

### **Qu'est-ce que la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM)?**

La GPA et la PAM sont des troubles médicaux entraînant l'inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite). Ces maladies sont caractérisées par une inflammation associée à des anticorps appelés ANCA (de l'anglais anti-neutrophil cytoplasm antibodies; anticorps anticytoplasme des neutrophiles). Les ANCA contribuent à l'inflammation qui attaque la paroi des vaisseaux sanguins dans divers tissus et organes. Les signes et symptômes de la vascularite dépendent des vaisseaux sanguins ou des organes touchés.

### **Comment RIABNI agit-il?**

Les lymphocytes B (ou cellules B) sont des éléments importants du système immunitaire dont le rôle est de combattre l'infection. Toutefois, dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la GPA ou la PAM, le système immunitaire peut réagir anormalement et s'attaquer à des tissus sains comme celui des articulations. En cas de GPA ou de PAM, le système immunitaire peut attaquer les voies respiratoires (sinus, nez, trachée et poumons), les reins, les yeux, les nerfs et la peau.

RIABNI appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Les anticorps sont des protéines qui se fixent à d'autres protéines, appelées antigènes. RIABNI se fixe à un antigène situé à la surface d'un type de globule blanc, le lymphocyte B. Une fois qu'il est attaché à la surface de cette cellule, RIABNI entraîne la mort de la cellule.

### **Quels sont les ingrédients de RIABNI?**

Ingrédient médicinal : rituximab

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection et polysorbate 80

### **RIABNI est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Liquide concentré pour administration intraveineuse (i.v)

## Qui devrait prendre RIABNI?

RIABNI est utilisé pour soulager les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde modérée à grave chez les personnes qui ont essayé d'autres médicaments appelés anti-TNF, mais chez qui ces médicaments ont cessé d'agir ou n'ont pas produit de réponse satisfaisante. RIABNI est administré en même temps qu'un autre médicament appelé méthotrexate. Quand RIABNI était pris avec le méthotrexate, on a montré par radiographie qu'il ralentissait la progression des lésions articulaires.

RIABNI est aussi utilisé dans le traitement des cas graves de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM). RIABNI se prend avec d'autres médicaments appelés glucocorticoïdes ou « stéroïdes ». Il a été démontré que RIABNI réduit l'inflammation et aide à maîtriser la maladie.

## Ne prenez pas RIABNI si :

- Si vous êtes allergique au rituximab, à des protéines d'origine similaire ou à tout autre ingrédient de RIABNI, ou encore si vous avez déjà eu une infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), vous ne devez pas prendre RIABNI.

RIABNI n'est pas recommandé à moins que l'arthrite modérée à grave n'ait pas été maîtrisée par des médicaments appelés anti-TNF.

## Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIABNI afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez déjà eu une mauvaise réaction au rituximab ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- Vous avez déjà eu des troubles cardiaques, une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous prenez d'autres médicaments (qu'ils soient prescrits ou non par votre médecin); vous prenez ou avez pris un autre médicament biologique appelé antagoniste du TNF (anti-TNF) ou un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), aussi appelé traitement de fond; vous prenez un médicament pour réduire la tension artérielle; vous avez l'intention de recevoir un vaccin durant ou après votre traitement par RIABNI.
- Vous avez une maladie pulmonaire préexistante, car vous risquez davantage d'avoir de la difficulté à respirer durant votre perfusion de RIABNI.
- Vous avez déjà eu ou avez présentement l'hépatite B.
- Vous avez déjà eu une infection chronique ou récurrente.
- Vous êtes enceinte, vous avez l'intention de devenir enceinte ou vous allaitez.

## Autres mises en garde à connaître

- Le rituximab n'a pas été étudié chez des femmes enceintes, ni chez des femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ne manquez pas d'en parler à votre médecin pour déterminer si RIABNI vous convient. Les femmes qui peuvent concevoir un enfant doivent éviter une grossesse et prendre des moyens de contraception efficaces durant le traitement par RIABNI et pendant les 12 mois suivants.

- RIABNI est perfusé (administré goutte à goutte) par voie intraveineuse (dans une veine). Certains patients ressentent des effets secondaires pendant la perfusion de RIABNI. Si vous avez de la difficulté à respirer, si vous avez chaud ou frissonnez ou si vous avez de l'urticaire ou des démangeaisons, dites-le immédiatement à la personne qui vous donne la perfusion. Ces effets se produisent surtout durant la première perfusion de RIABNI. Si vous présentez l'un de ces symptômes, la perfusion sera ralentie ou interrompue pendant un certain temps. Certains patients doivent prendre un antihistaminique ou de l'acétaminophène. Une fois ces symptômes disparus ou atténués, la perfusion peut reprendre.
- Si vous avez déjà eu une maladie cardiaque (comme l'angine de poitrine, des palpitations ou une insuffisance cardiaque) ou de la difficulté à respirer, votre médecin vous surveillera de près durant votre traitement par RIABNI.
- Les cellules qui sont tuées par RIABNI aident à combattre les infections. RIABNI ne doit pas être administré aux personnes qui présentent une infection active. Informez votre médecin si vous pensez être atteint d'une infection, même bénigne, comme un rhume banal, avant le début de la perfusion. Il est aussi recommandé d'aviser votre médecin si vous présentez des infections multiples ou des infections graves.
- Vous pourriez être davantage prédisposé aux infections après votre traitement par RIABNI. Il est très important d'informer votre médecin si vous présentez le moindre symptôme d'infection, par exemple, de la fièvre, de la toux, un mal de gorge, de la douleur lorsque vous urinez, de la faiblesse ou un malaise général.
- Il arrive, dans certains cas, qu'une hépatite B se manifeste à nouveau chez des patients qui ont déjà eu cette maladie. Si vous pensez avoir eu une hépatite dans le passé, dites-le à votre médecin.
- Une infection par le virus de l'hépatite B cause une inflammation du foie qui peut se traduire par une légère fièvre, une sensation de malaise, une fatigue, une perte d'appétit, des douleurs abdominales et articulaires ainsi que le jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue. Si vous notez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si vous présentez des signes d'infection par le virus de l'hépatite B, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).
- RIABNI ne convient pas aux personnes qui ont une hépatite B active. Si vous pensez avoir l'hépatite B, mentionnez-le à votre médecin.
- Il ne faut pas administrer de vaccin à virus vivant pendant le traitement par RIABNI. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir tout vaccin avant ou après votre traitement par RIABNI.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation du rituximab dans le traitement des maladies auto-immunes, y compris la PR. La LEMP est une affection qui provoque des lésions nerveuses dans le cerveau. Veuillez aviser immédiatement votre médecin si vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser ou à marcher, si vous éprouvez de la maladresse, des chutes, une faiblesse d'un côté du corps ou des changements de votre humeur, ou encore si vous avez une perte de la vue. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de consulter un neurologue.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

## **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RIABNI :**

Avant de commencer votre traitement, ne manquez pas de mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment (y compris ceux que vous avez achetés dans une pharmacie, un supermarché ou un magasin d'aliments naturels). C'est extrêmement important, car la prise de plus d'un médicament à la fois peut amplifier ou affaiblir leur effet. RIABNI ne doit pas être pris avec d'autres médicaments à moins que votre médecin vous ait dit que vous pouvez le faire sans danger.

## **Comment faut-il prendre RIABNI?**

*Votre médecin vous a prescrit RIABNI après avoir étudié attentivement votre cas. Ce médicament ne convient pas nécessairement à d'autres personnes dont les problèmes ressemblent aux vôtres.*

Des médicaments vous seront administrés avant le début de la perfusion pour prévenir ou réduire les effets indésirables possibles de RIABNI.

RIABNI ne se prend pas par la bouche. Il est administré dans une veine de la main ou du bras, dans une tubulure intraveineuse (mince tube de plastique introduit dans la veine). C'est ce qu'on appelle une « perfusion ».

## **Où reçoit-on les perfusions de RIABNI?**

Votre médecin ou un responsable du Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> offert par Amgen vous aidera à déterminer l'établissement où vous recevrez les perfusions. Le Réseau de perfusion Entrust<sup>MC</sup> regroupe des cliniques situées à différents endroits au Canada et dont le personnel compte des professionnels de la santé qualifiés et formés précisément pour l'administration des perfusions de RIABNI. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> en téléphonant au Programme Enliven<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen au 1-877-936-2735.

## **Dose habituelle**

### ***Polyarthrite rhumatoïde***

Chaque traitement comporte deux perfusions séparées, administrées à au moins deux semaines d'intervalle. Il est possible de répéter le traitement par RIABNI. Le médecin décidera de la possibilité de répéter le traitement, d'après les signes et symptômes présents au cours de la maladie.

### ***Granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique***

RIABNI est administré par perfusion intraveineuse chaque semaine pendant 4 semaines.

## **Surdosage**

Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de RIABNI, car vous serez surveillé de près par des professionnels de la santé pendant la perfusion. Cependant, si vous craignez que cela se soit produit, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé et avec un centre antipoison.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de RIABNI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose oubliée**

Si une dose de RIABNI a été omise, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Il déterminera quand vous devrez prendre la dose suivante.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIABNI?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez RIABNI. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables possibles les plus fréquents sont liés à la perfusion :

- fièvre et frissons;
- nausées, vomissements, fatigue ou faiblesse, maux de tête, éruptions cutanées, urticaire, rougeur de la peau, démangeaisons, respiration sifflante ou oppression dans la poitrine, essoufflement, difficulté à respirer, sensation que la langue ou la gorge enfle, irritation de la gorge, rhinite (nez qui coule), baisse temporaire de la tension artérielle, hypertension, bouffées de chaleur, étourdissements quand on se lève, battements cardiaques rapides, douleur dans la bouche ou dans la gorge, enflure des mains et des pieds.

Quand ces effets indésirables se produisent, ils commencent le plus souvent entre 30 minutes et 2 heures après le début de la première perfusion, mais ils peuvent aussi survenir après la fin de la perfusion. Les symptômes, habituellement légers ou modérés, peuvent être traités facilement. Ces réactions sont rarement graves. Elles sont moins fréquentes après la première perfusion.

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables en :

- ralentissant ou interrompant la perfusion de RIABNI et en la reprenant une fois les symptômes disparus;
- administrant un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL<sup>®</sup>, et un antihistaminique, comme BENADRYL<sup>®</sup>, avant chaque perfusion de RIABNI. Il faut parfois administrer d'autres médicaments pour traiter ces effets indésirables.

### De plus :

- Votre médecin vous demandera peut-être de ne pas prendre de médicament contre l'hypertension artérielle pendant les 12 heures précédant votre perfusion de RIABNI et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Demandez des éclaircissements à votre médecin.
- Étant donné que quelques-uns des médicaments administrés avec RIABNI peuvent causer des étourdissements ou de la somnolence, vous devez vous assurer que quelqu'un vous ramène chez vous après votre traitement.

En plus des effets indésirables décrits ci-dessus, certains événements indésirables sont particuliers aux cas de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique; il s'agit des spasmes musculaires, de la hausse du taux d'enzymes du foie et des saignements du nez.

Il peut aussi y avoir des effets indésirables susceptibles d'être graves, mais qui sont moins fréquents :

- Certains patients contractent une infection après le traitement (le plus souvent un simple rhume, mais parfois une pneumonie ou une infection urinaire). D'autres effets peuvent survenir, qui sont cependant moins probables : douleur au ventre, au dos, à la poitrine, aux muscles, aux articulations et au site de la perfusion, sensation de malaise, variation de la tension artérielle et des battements cardiaques, diarrhée, indigestion, crampes, étourdissements, engourdissement

ou picotements, anxiété ou nervosité, toux, yeux qui pleurent ou qui picotent, nez qui coule ou qui pique, transpiration, sinusite.

- Des changements peuvent aussi être notés dans les analyses sanguines de certains patients, entre autres une baisse du nombre de globules rouges ou de globules blancs, ou des deux. Certaines réactions graves, mais rares, comme de graves difficultés respiratoires ou d'importantes réactions cutanées, avec formation de cloques ou d'ampoules, pourraient être mortelles. Votre médecin vous surveillera de près et il est important que vous l'informiez immédiatement si vous avez de la difficulté à respirer ou présentez une réaction cutanée.
- Certaines personnes éprouvent une faiblesse croissante d'un côté du corps, de la maladresse ou des chutes, des troubles de la pensée ou de la mémoire, des changements d'humeur, des changements visuels. Ces réactions doivent être immédiatement signalées à votre médecin.

Si vous recevez RIABNI en même temps qu'un autre médicament, il se peut que les effets secondaires que vous présentez soient dus à l'autre médicament.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Apparition de fièvre ou température dépassant 38 °C		√	
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux		√	
Symptômes d'infection, entre autres : - fièvre, température de 38 °C ou plus - mal de gorge - toux - rougeur ou enflure - douleur quand vous urinez		√	
Saignement ou bleus inhabituels		√	
Éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire ou douleurs articulaires		√	
Enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut causer de la difficulté à avaler ou à respirer, enflure des mains, des pieds ou des chevilles		√	
Symptômes d'hépatite B, tels que légère fièvre, sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur dans les articulations ou à l'abdomen, jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
Changement de la tension artérielle ou des battements du cœur		√	
Rougeur ou ampoules au niveau de la peau		√	√
Faiblesse croissante d'un côté du corps, maladresse ou chutes, troubles de la pensée ou de la mémoire, changements d'humeur, changements visuels		√	
Perte soudaine de la parole, affaiblissement ou engourdissement croissant d'une partie ou de la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexplicables ou maladresse ou chutes brusques, difficulté à penser ou trouble de la mémoire, changements d'humeur, changement visuel, changement dans l'état mental (par exemple, confusion), crises d'épilepsie		√	
Symptômes de zona, entre autres : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc		√	
Problèmes rénaux comme une douleur au bas du dos ou au côté, enflure des pieds ou du bas des jambes, engourdissement ou picotements dans les pieds ou les mains		√	
Rougeur ou ampoules sur la peau et dans la bouche		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage**

Conserver les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 °C à 8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de RIABNI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 11 mars 2021