

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrRUXIENCE^{MC}

rituximab pour injection

Solution à 10 mg/mL pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
8 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 239138

M.C. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Révision des renseignements relatifs à la stabilité de la solution diluée Ruxience

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ...	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.3 Administration	12
4.4 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 DESCRIPTION	13
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
8.1 Populations particulières	23
8.1.1 Femmes enceintes	23
8.1.2 Femmes qui allaitent	24
8.1.3 Enfants	24
8.1.4 Personnes âgées.....	24
9 EFFETS INDÉSIRABLES	25
9.1 Aperçu des effets indésirables	25
9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	25
9.3 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	72
9.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	73
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	75
10.1 Aperçu.....	75
10.2 Interactions médicament-médicament	75
10.3 Interactions médicament-aliment	76
10.4 Interactions médicament-plante médicinale	76
10.5 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	76
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	76
11.1 Mode d'action	77
11.2 Pharmacodynamie.....	78
11.3 Pharmacocinétique.....	78
12 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	81

13	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	81
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	82
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	82
15	ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	83
15.1	Méthodes et données démographiques.....	83
15.2	Résultats	84
15.2.1	Études de biodisponibilité comparatives.....	84
15.2.1.1	Pharmacocinétique.....	84
15.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité.....	85
15.2.2.1	Efficacité.....	85
	Les catégories de l'index FLIPI 2 ont servi de facteurs de stratification.....	86
15.2.2.2	Innocuité.....	86
15.2.2.3	Immunogénicité	86
16	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES.....	87
16.1	Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques.....	87
16.2	Toxicologie comparative	87
17	ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	88
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	116
19	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	118
	PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	119

RUXIENCE (rituximab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Rituxan®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre RUXIENCE et le médicament biologique de référence, Rituxan.

Lymphome non hodgkinien (LNH)

RUXIENCE (rituximab pour injection) 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 RUXIENCE;
- 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 RUXIENCE ou le protocole CVP plus RUXIENCE.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

RUXIENCE (rituximab pour injection) est indiqué dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet, ayant été traitée auparavant ou n'ayant jamais été traitée, 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 ayant été traitée auparavant. L'efficacité du traitement R-FC (rituximab-fludarabine-cyclophosphamide) chez des patients atteints d'une LLC qui avaient déjà reçu un tel traitement n'a pas été étudiée (*voir ESSAIS CLINIQUES pour plus de détails*).

Polyarthrite rhumatoïde

RUXIENCE, 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 sévère 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)

RUXIENCE, 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 la polyangéite microscopique (PAM) évolutives et sévères.

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

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de RUXIENCE chez les enfants n'ont pas été établies.

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 ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES pour plus de détails*).

2 CONTRE-INDICATIONS

RUXIENCE (rituximab pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

RUXIENCE 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

RUXIENCE est aussi contre-indiqué chez les patients qui sont atteints ou qui ont déjà été atteints d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

L'emploi de RUXIENCE n'est pas recommandé en présence d'infection sévère et évolutive.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Généralités

RUXIENCE (rituximab pour injection) est un médicament puissant. L'emploi de RUXIENCE est associé à plusieurs effets indésirables, dont certains sont sévères et menacent le pronostic vital (*voir 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Réactions liées à la perfusion

Des décès sont survenus dans les 24 heures suivant la perfusion de RUXIENCE. 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 RUXIENCE et administrer un traitement médical en cas de réactions à la perfusion de grade 3 ou 4 (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations liées à la perfusion*).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphoïde chronique qui ont reçu un traitement par RUXIENCE courent un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (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 RUXIENCE.

L'arrêt immédiat du traitement par RUXIENCE s'impose dès l'apparition du premier signe ou symptôme évoquant la LEMP (*voir 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 syndrome de lyse tumorale après le traitement d'un LNH par RUXIENCE (*voir 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 RUXIENCE, entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort dans certains cas. Il faut soumettre tous les patients au dépistage d'une infection à VHB avant d'instaurer le traitement et les surveiller pendant et après le traitement par RUXIENCE. Advenant une réactivation du VHB, il y aurait lieu de cesser l'administration de RUXIENCE et des médicaments concomitants.

Réactions cutanéomuqueuses

Des réactions cutanéomuqueuses sévères, parfois mortelles, dont des cas d'érythrodermie

bulleuse avec épidermolyse et de syndrome de Stevens-Johnson, ont été observées chez des patients traités par RUXIENCE. En cas de réaction cutanéomuqueuse sévère, il faut mettre fin au traitement par RUXIENCE et consulter immédiatement un médecin (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau*).

Infections

Des infections graves, 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 RUXIENCE ou après la fin de ce traitement. Il ne faut pas amorcer un traitement par RUXIENCE chez les patients atteints d'infections évolutives sévères. Il faut vérifier les antécédents de maladie infectieuse du patient (*voir 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 RUXIENCE (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les perfusions de RUXIENCE (rituximab pour injection) doivent être administrées dans un centre où tous les appareils de réanimation (*voir 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 sévères liées à la perfusion. RUXIENCE 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 Administration*)**.

Des réactions d'hypersensibilité ainsi que des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir avec l'emploi de RUXIENCE (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Puisqu'une hypotension passagère peut se produire pendant la perfusion de RUXIENCE, 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 et lors des perfusions subséquentes. Une surveillance durant et après la perfusion de RUXIENCE s'impose chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques (tels qu'angine de poitrine et arythmie).

Préparation pour l'administration

Utiliser une technique d'asepsie appropriée. RUXIENCE ne contient ni agent de conservation ni agent bactériostatique. Retirer la quantité nécessaire de RUXIENCE et la diluer jusqu'à une concentration finale de 1 à 4 mg/mL dans un sac pour perfusion contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP, soit du dextrose à 5 % injectable USP. Afin d'éviter la formation de mousse, mélanger la solution en retournant délicatement le sac à l'envers. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole. Tous les médicaments pour administration parentérale doivent être inspectés visuellement avant leur utilisation afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Dose habituelle

Lymphome non hodgkinien de faible grade ou folliculaire

Prémédication

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

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

Traitement initial

La posologie recommandée de RUXIENCE en monothérapie est de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine à quatre reprises (jours 1, 8, 15 et 22).

La posologie recommandée de RUXIENCE en association avec un protocole de chimiothérapie CVP est de 375 mg/m² pendant 8 cycles (21 jours/cycle), en perfusion intraveineuse au 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 RUXIENCE est de 375 mg/m² de surface corporelle. Le traitement d'entretien par RUXIENCE doit être amorcé huit semaines après la fin de l'administration de RUXIENCE en association avec une chimiothérapie.

En monothérapie, RUXIENCE doit être administré toutes les 8 semaines pour un maximum de 12 doses (2 ans).

La posologie recommandée de RUXIENCE chez les patients qui ont répondu à un traitement d'induction, mais dont la maladie est récidivante ou réfractaire, est de 375 mg/m² 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 antipyrétique (p. ex., acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex., diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RUXIENCE.

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

RUXIENCE doit être administré en association avec une chimiothérapie CHOP. La posologie recommandée est de 375 mg/m² au 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 RUXIENCE.

Leucémie lymphoïde chronique

Prémédication

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

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

La dose recommandée de RUXIENCE en association avec la chimiothérapie chez les patients préalablement traités ou non est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée le jour 1 du premier cycle de traitement et suivie par 500 mg/m² 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 RUXIENCE.

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 RUXIENCE afin de réduire la fréquence et la sévérité 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 RUXIENCE. 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.

Ajustements posologiques durant le traitement

Aucune réduction de la dose de RUXIENCE n'est recommandée, mais 47 % des patients de l'essai clinique ML17102 sur la LLC ont eu besoin que l'on reporte et/ou ralentisse la perfusion,

tandis que 17 % ont reçu leur première dose répartie sur deux jours. Lorsque RUXIENCE est administré conjointement avec le protocole CHOP, les réductions posologiques normalement recommandées pour les agents de chimiothérapie s'appliquent. Quand RUXIENCE 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.

RUXIENCE dans le cadre du traitement par ZEVALIN® (ibritumomab tiuxétan)

RUXIENCE doit être administré deux fois dans le cadre du traitement par ZEVALIN. La première dose de RUXIENCE est une perfusion unique de 250 mg/m². De sept à neuf jours plus tard, la seconde dose de 250 mg/m² de RUXIENCE doit être perfusée dans les 4 heures précédant l'administration du ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxétan. Consulter la monographie de ZEVALIN pour obtenir les renseignements posologiques complets.

Administration

Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux. On devrait envisager une prémédication avec un glucocorticoïde, surtout si RUXIENCE n'est pas administré en concomitance avec une chimiothérapie contenant 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 RUXIENCE pour perfusion doit être administrée par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 50 mg/h. RUXIENCE ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments. Si aucune réaction d'hypersensibilité ni aucune manifestation liée à la perfusion ne se produisent, accroître la vitesse de perfusion 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. Si, par contre, une réaction d'hypersensibilité ou une manifestation liée à la perfusion se produit, ralentir ou interrompre temporairement la perfusion (*voir* 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 RUXIENCE 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

Prémédication

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

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

Dose habituelle

Chaque traitement complet comprend deux perfusions i.v. de 1000 mg de RUXIENCE. La posologie recommandée de RUXIENCE est de 1000 mg par perfusion i.v., suivie d'une deuxième perfusion i.v. de 1000 mg, deux 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 un score DAS28-VS (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.

Administration

Première perfusion de chaque traitement

La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 50 mg/h; après les 30 premières minutes, elle pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h à intervalles de 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 subséquente de RUXIENCE 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 cycles subséquents.

L'option de perfusion de 120 minutes est déconseillée chez les patients qui ont présenté une maladie cardiovasculaire significative sur le plan 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)

La dose recommandée de RUXIENCE pour le traitement de la GPA/PAM est de 375 mg/m² de surface corporelle, par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines.

Afin de traiter les symptômes de vascularite sévère, 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 RUXIENCE ou dans les 14 jours précédents et peut continuer pendant et après les 4 semaines de traitement par RUXIENCE.

L'efficacité et l'innocuité de la réadministration du traitement par RUXIENCE n'ont pas été établies (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES*).

Administration

Première perfusion

Le débit initial recommandé de la perfusion de RUXIENCE est de 50 mg/h; par la suite, il peut être augmenté par paliers de 50 mg/h à intervalles de 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 RUXIENCE peuvent être amorcées à un débit de 100 mg/h, puis augmentées 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.

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

Santé Canada n'a pas approuvé une indication chez les enfants.

4.3 Administration

Voir la rubrique Administration liée à chaque situation dans la section 4.2 (Posologie recommandée et ajustement posologique).

4.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée ou retardée, il ne faut pas l'omettre complètement, 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 comparatives. La dose la plus élevée testée à ce jour était de 5 g chez des patients atteints d'une 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 lymphocytes B est bas.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner le nom commercial et la dénomination générique (ingrédient actif), de même que d'autres identificateurs distinctifs du produit tels que l'identification numérique de la drogue (DIN) et le numéro de lot du produit délivré.

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution 100 mg/10 mL (10 mg/mL) 500 mg/50 mL (10 mg/mL)	EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection

RUXIENCE (rituximab pour injection) à 100 mg/10 mL est présenté dans une fiole de verre de type 1 de 15 mL munie d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle, d'un sceau serti et d'un capuchon amovible. RUXIENCE à 500 mg/50 mL est présenté dans une fiole de verre de type I de 50 mL munie d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle, d'un sceau serti et d'un capuchon amovible.

Le bouchon de la fiole de RUXIENCE n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

100 mg : Une boîte contient une fiole dosée à 100 mg/10 mL (10 mg/mL).

500 mg : Une boîte contient une fiole dosée à 500 mg/50 mL (10 mg/mL).

7 DESCRIPTION

RUXIENCE (rituximab pour injection) est un anticorps monoclonal chimérique recombinant de type IgG1 kappa, composé de deux chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de deux chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par quatre ponts disulfures inter-chaînes.

RUXIENCE est un anticorps cytolytique chimérique anti-CD20 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en suspension.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.

Généralités

LYMPHOME NON HODGKINIEN ET LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Manifestations liées à la perfusion

La perfusion de RUXIENCE (rituximab pour injection) est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Une réaction sévère liée à la perfusion peut être impossible à distinguer cliniquement des réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération de cytokines. Des réactions sévères liées à la perfusion et ayant entraîné le décès ont été signalées depuis la commercialisation du produit. Les réactions sévères liées à la perfusion sont habituellement apparues entre 30 minutes et 2 heures après le début de la première perfusion de RUXIENCE. 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 EFFETS INDÉSIRABLES*, Expérience tirée d'études cliniques en hémato-oncologie).

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 % (de 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 d'une LLC ou d'un lymphome à cellules du manteau, risquent peut-être davantage de présenter un syndrome de libération de cytokines particulièrement sévère. 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 et/ou ralentie chez 47 % des patients, et 17 % des patients ont eu besoin d'une dose fractionnée.

Il faut toujours précéder chaque perfusion de RUXIENCE 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 RUXIENCE n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Au cas où une réaction surviendrait pendant la perfusion, il faut avoir à portée de la main pour usage immédiat des médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité (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 RUXIENCE.

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 d'une LLC ou d'un lymphome à cellules du manteau, risquent peut-être davantage de présenter des réactions sévères liées à la perfusion. Les symptômes bénins sont habituellement réversibles après une interruption de la perfusion de RUXIENCE. 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 sévère, arrêter immédiatement la perfusion (*voir 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Le traitement ultérieur des patients après la résolution complète des signes et symptômes a rarement entraîné la réapparition des réactions sévères liées à la perfusion. En présence d'une réaction sévère, 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 avantages 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 sévère 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 une et deux heures après le début de la première perfusion. En présence d'effets pulmonaires sévères, il faut interrompre immédiatement la perfusion (*voir* 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 d'effets pulmonaires ou d'autres symptômes sévères liés à la perfusion, on doit surveiller attentivement le patient jusqu'à la résolution complète des symptômes.

Syndrome de lyse tumorale

RUXIENCE provoque la lyse rapide des cellules CD20 positives bénignes et malignes. Des signes et des symptômes compatibles avec un syndrome de lyse tumorale (hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, insuffisance rénale aiguë, taux élevé de LDH, forte fièvre) se seraient manifestés entre une et deux heures après la première perfusion. Néanmoins, les premiers cas de syndrome de lyse tumorale n'ont été diagnostiqués que de 12 à 24 heures après la première perfusion chez des patients atteints d'un 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 de ce syndrome. 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 d'une 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 RUXIENCE conjointement avec un traitement prophylactique du syndrome de lyse tumorale dans un nombre limité de cas.

Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques, y compris le décès, ont été constatées chez des patients traités par RUXIENCE. Ces réactions peuvent être impossibles à différencier cliniquement des réactions sévères 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 l'épinéphrine, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes devraient être à portée de la main au cas où une réaction d'hypersensibilité à RUXIENCE surviendrait.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Appareil cardiovasculaire

Puisqu'une hypotension passagère peut se produire pendant la perfusion de RUXIENCE, il y a lieu d'envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à ce qu'elle soit terminée. Dans de rares cas, des manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalées après l'administration de RUXIENCE, notamment angine de poitrine, arythmies cardiaques (p. ex., flutter et fibrillation auriculaires), insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et choc cardiogénique. Les perfusions 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 RUXIENCE. Des troubles cardiaques préexistants, y compris des arythmies et une angine de poitrine, ont récidivé pendant un traitement par RUXIENCE, et la surveillance des patients à risque s'impose tout au long de la période de perfusion et immédiatement après.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

On ignore si RUXIENCE 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.

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse.

Appareil digestif

Une douleur abdominale, une perforation et une occlusion intestinales, ayant parfois une issue fatale, ont été observées chez des patients traités par le 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 d'un LNH folliculaire ou de faible grade et des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, le temps moyen écoulé avant l'apparition des symptômes était de 6 jours (min.-max. : 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.

Système hématopoïétique

Dépression médullaire

Bien que RUXIENCE 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 $< 1,5 \times 10^9/L$, et/ou le nombre de plaquettes est $< 75 \times 10^9/L$, 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 le 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 R-FC, mais cette différence ne s'est pas traduite par une hausse statistiquement significative du taux d'hospitalisations.

Systeme 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 RUXIENCE ou un autre anticorps monoclonal murin ou chimérique.

Immunisation

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

Les patients traités par RUXIENCE peuvent recevoir des vaccins à virus non vivant. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins pourraient être réduits. Dans une étude sans répartition aléatoire, 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 % vs 81 %) et par l'hémocyanine de patelle (néoantigène) (4 % vs 76 %) lorsque l'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 sont maintenus pendant au moins 6 mois après le traitement par le 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 l'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 sujets atteints d'un cancer hématologique traité par le 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 a été diagnostiquée quatre mois (médiane) après le début du traitement et environ un mois après l'administration de la dernière dose de RUXIENCE (voir 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 virus de l'hépatite B doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement par RUXIENCE. Les tests devraient au moins inclure un bilan viral quant au portage d'AgHBs et d'anticorps dirigés contre les antigènes du noyau du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBn). Ces tests peuvent s'accompagner du dépistage d'autres marqueurs, selon les lignes directrices locales. La réactivation d'une infection à VHB est une complication bien connue de l'hépatite B chronique, surtout parmi les sujets recevant un 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 le rituximab. Les patients séropositifs à l'égard du 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 aurait lieu d'interrompre le traitement par RUXIENCE et toute chimiothérapie, puis d'amorcer un traitement antiviral approprié. Les données concernant l'innocuité de la réadministration du rituximab 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 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 le rituximab et a eu une issue fatale. Il ne faut pas amorcer un traitement par RUXIENCE chez les patients atteints d'une infection évolutive et/ou sévère, ou chez les patients sévèrement immunodéprimés.

Réactivation de la tuberculose

Lors de l'étude clinique ML17102 sur la LLC, un sujet traité par le 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 RUXIENCE s'imposent. Aucune donnée ne documente l'innocuité de la reprise du traitement par le rituximab chez les patients qui présentent 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 RUXIENCE et plus fréquemment en présence de cytopénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Système nerveux

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 ont été signalés lors de l'emploi du rituximab pour le traitement de cancers hématologiques (LNH, LLC) (*voir 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 de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme neurologique d'apparition récente. Les médecins qui traitent des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien ou d'une 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, et 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 RUXIENCE 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 un produit de contraste à base de gadolinium, si cela est indiqué sur le plan clinique, ou sans produit de contraste. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de LEMP par la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien. En présence d'une LEMP confirmée, il faut cesser l'administration de RUXIENCE et envisager d'arrêter ou de réduire toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur concomitants.

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

Appareil tégumentaire

On a signalé des cas isolés de réactions cutanéomuqueuses sévères, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de dermatite lichénoïde, de dermatite vésicobulleuse, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de pemphigus paranéoplasique. Certains de ces cas ont été mortels. Ces réactions sont survenues entre quelques jours et plusieurs mois après la prise du rituximab. Les personnes qui présentent une réaction cutanéomuqueuse sévère devraient suspendre leur traitement par RUXIENCE et consulter immédiatement un médecin. En cas de réaction cutanéomuqueuse sévère, il faut mettre fin au traitement de façon permanente si l'on soupçonne une corrélation avec le traitement par RUXIENCE. 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 RUXIENCE est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication comprenant un antipyrétique et un antihistaminique (p. ex., acétaminophène et diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de RUXIENCE. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication par des glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de RUXIENCE, afin de

réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde *et* 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* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, GPA/PAM), ce qui aurait réduit l'incidence et la sévérité de telles réactions. Lors de l'étude clinique sur la GPA ou la PAM, les réactions liées à la perfusion étaient définies comme tout effet indésirable survenant dans la population admissible à l'analyse d'innocuité au cours des 24 heures suivant la perfusion et considéré par les investigateurs comme étant lié à la perfusion. Parmi les 99 patients recevant du 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 sévères 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 maladie auto-immunes et de maladies concomitantes (p. ex., fibrose pulmonaire et lupus érythémateux disséminé). Il est possible que ces maladies concomitantes aient contribué à l'issue fatale (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique).

Après la commercialisation, on a signalé des réactions sévères liées à la perfusion, dont l'issue était mortelle (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde, Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament). 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 indésirables 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 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, quel que soit le cycle de 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* EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde). Les réactions liées 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 sévérité des réactions liées à la perfusion et les interventions requises, l'administration de RUXIENCE 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. On doit disposer de traitements

médicaux, notamment d'épinéphrine, d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes, au cas où une réaction d'hypersensibilité surviendrait durant l'administration de RUXIENCE.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique.

Appareil cardiovasculaire

Puisqu'une hypotension peut survenir pendant la perfusion de RUXIENCE, 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 auriculaires, une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde sont survenus chez des patients traités par le 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 durant et après la perfusion s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque (tels qu'angine de poitrine et arythmie) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation concomitante d'agents biologiques et d'antirhumatismeux 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 lymphocytes B périphériques à la suite d'un traitement par RUXIENCE 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 automobile et utilisation de machinerie

Voir 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 pourrait être associée à une aggravation des réactions liées 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 lymphocytes B après l'administration de traitements répétés.

La présence de HACA a été détectée chez 23 (23 %) des 99 patients atteints de GPA/PAM recevant RUXIENCE dans les 18 premiers mois de leur traitement. On ignore l'importance clinique de la formation de HACA pour les patients traités par RUXIENCE.

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 RUXIENCE. La vaccination doit être terminée au moins 4 semaines avant la première perfusion de RUXIENCE.

L'innocuité de l'immunisation par un vaccin, en particulier un vaccin à virus vivant, après un traitement par le rituximab n'a pas été étudiée. L'administration de vaccins à virus vivant n'est donc pas recommandée pendant un traitement par RUXIENCE ni pendant la déplétion des lymphocytes B périphériques.

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

Dans l'expérience globale des traitements multiples par le rituximab au cours d'une année, la proportion 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 semblable 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 l'exposition à RUXIENCE).

Des infections graves peuvent survenir lors du traitement par RUXIENCE. Vu le mode d'action de RUXIENCE, et comme on sait que les lymphocytes 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 RUXIENCE (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On ne doit pas administrer RUXIENCE aux patients qui présentent une infection évolutive ou sévère, ou une immunodépression sévère (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 RUXIENCE à des patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou dont l'état sous-jacent les prédispose à une infection grave (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Polyarthrite rhumatoïde). On doit évaluer sans tarder les patients qui présentent une infection à la suite d'un traitement par RUXIENCE 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 RUXIENCE. Les tests devraient au moins inclure un bilan viral quant au portage d'AgHBs et d'Ac anti-HBn. 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 RUXIENCE. Les patients séropositifs à l'égard du 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 (LEMP) mortelle ont été signalés à la suite de l'utilisation du 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 d'une maladie auto-immune qui n'étaient pas traités par le rituximab.

Il faut conseiller aux patients de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme neurologique d'apparition récente. 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, et 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 RUXIENCE 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 un produit de contraste à base de gadolinium, si cela est indiqué sur le plan clinique, ou sans produit de contraste. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de LEMP par la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien. En présence d'une LEMP confirmée, il faut cesser l'administration de RUXIENCE et envisager d'arrêter ou de réduire toute chimiothérapie ou tout traitement immunosuppresseur concomitants.

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

Appareil tégumentaire

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

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 RUXIENCE 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 aux patients atteints de GPA et de PAM

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

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Les IgG traversent 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 femmes exposées à RUXIENCE une déplétion des lymphocytes B durant la période postnatale. Cependant, aucune étude clinique chez l'humain n'a évalué spécifiquement le taux de lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères exposées à RUXIENCE. Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été menée chez les femmes enceintes; cependant, une déplétion transitoire des lymphocytes B et une lymphopénie ont été signalées chez certains nouveau-nés de mères exposées à RUXIENCE pendant leur grossesse. C'est pourquoi on ne doit administrer RUXIENCE à une femme enceinte que si les avantages prévus l'emportent sur les risques possibles. Les femmes capables de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par RUXIENCE et jusqu'à 12 mois après la fin du traitement.

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

8.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si RUXIENCE 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* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de RUXIENCE chez les enfants n'ont pas été établies. On a observé des cas d'hypogammaglobulinémie chez des enfants traités par RUXIENCE; certains de ces cas étaient sévères et ont nécessité un traitement de substitution par immunoglobulines de longue durée.

8.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (> 65 ans). Dans les études cliniques portant sur le lymphome non hodgkinien 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 parmi les personnes âgées.

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

Dans l'étude menée auprès de patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée, la fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 augmentait généralement avec l'âge chez les sujets de plus de 65 ans, et elles étaient plus nombreuses dans le groupe R-FC que le groupe recevant le schéma FC seul. Il en était de même pour les manifestations indésirables graves (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). L'effet de l'ajout de RUXIENCE à l'association FC semblait plus prononcé chez les sujets plus jeunes. Étant donné la petite taille du sous-groupe de sujets de plus de 70 ans (FC : n = 25, R-FC : n = 33), rien de concluant ne peut être déduit quant à l'effet de RUXIENCE dans cette catégorie d'âge (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Les résultats relatifs à l'innocuité étaient semblables dans l'essai BO17072 mené auprès de patients atteints d'une 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 manifestations 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* ESSAIS CLINIQUES).

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

9 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables liés aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé RUXIENCE (rituximab pour injection) au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

9.1 Aperçu des effets indésirables

9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

HÉMATO-ONCOLOGIE

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

- infections bactériennes, infections virales, bronchite;
- neutropénie, leucopénie, neutropénie fébrile, thrombopénie;
- réactions liées 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.

EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES EN HÉMATO-ONCOLOGIE

Les tableaux qui suivent résument la fréquence des effets indésirables liés au médicament signalés pendant un traitement par le 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 à répartition aléatoire. Les effets indésirables liés au médicament 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 liés au médicament

sont énumérés en ordre décroissant de sévérité. La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes (entre $\leq 1/100$ et $< 1/10$) et peu fréquentes (entre $\geq 1/1000$ et $< 1/100$).

Rituximab en monothérapie/traitement d'entretien

Les effets indésirables liés au médicament qui figurent dans le tableau 2 sont tirés d'études comportant un seul groupe de traitement, menées auprès de 356 patients atteints d'un lymphome de faible grade ou d'un 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. Elles proviennent également d'études de phase I menées auprès de 25 patients ayant reçu des doses autres que la dose habituelle de 375 mg/m² à raison de quatre doses et d'une dose unique allant jusqu'à 500 mg/m². Le tableau comprend aussi les effets indésirables liés au médicament notés chez 671 patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant reçu le 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 ESSAIS CLINIQUES pour plus de détails*). Les effets indésirables liés au médicament ont été signalés pendant une période maximale de 12 mois après la monothérapie et de 1 mois après le traitement d'entretien par le rituximab.

Tableau 2 Résumé des effets indésirables liés au médicament 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

Appareil ou système	Très fréquents ($\geq 10\%$)	Fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)	Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$)
Infections et infestations	Infections bactériennes, infections virales	Sepsis, *pneumonie, *infection fébrile, *zona, *infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections de cause non déterminée	
Systèmes sanguin et lymphatique	Neutropénie, leucopénie	Anémie, thrombopénie	Troubles de la coagulation, anémie aplasique transitoire, anémie hémolytique, adénopathie
Troubles immunitaires	Œdème de Quincke	Hypersensibilité	
Métabolisme et nutrition		Hyperglycémie, amaigrissement, œdème périphérique, œdème facial, hausse du taux de LDH, hypocalcémie	
Psychiatrie			Dépression, nervosité
Système nerveux		Paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, étourdissements, anxiété	Dysgueusie

Appareil ou système	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)	Peu fréquents (≥ 0,1 % à < 1 %)
Ophthalmologie		Trouble du larmoiement, conjonctivite	
Oreille et labyrinthe		Acouphènes, otalgie	
Appareil cardiaque		*infarctus du myocarde, arythmie, *fibrillation auriculaire, tachycardie, *trouble cardiaque	*insuffisance ventriculaire gauche, *tachycardie supraventriculaire, *tachycardie ventriculaire, *angine de poitrine, *ischémie myocardique, bradycardie
Système vasculaire		Hypertension, hypotension orthostatique, hypotension	
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		Bronchospasme, troubles respiratoires, douleur thoracique, dyspnée, toux, rhinite	Asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie
Appareil digestif	Nausées	Vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation de la gorge	Distension abdominale
Peau et tissu sous-cutané	Prurit, éruptions cutanées	Urticaire, *alopécie, sueurs, sueurs nocturnes	
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et système osseux		Hypertonie, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur cervicale, douleur	
Organisme entier et point d'injection	Fièvre, frissons, asthénie, céphalées	Douleur liée à la tumeur, bouffées vasomotrices, malaise, syndrome grippal	Douleur au point de perfusion
Épreuves de laboratoire	Réduction des taux d'IgG		
Pour chaque terme, la fréquence était fondée sur toutes les réactions, quel qu'en soit le grade (de léger à sévère), sauf pour les termes marqués d'un « + », pour lesquels la fréquence repose uniquement sur le dénombrement des réactions sévères (grade d'au moins 3 selon les critères de toxicité courants du National Cancer Institute [NCI]). Seule la fréquence la plus élevée observée dans les essais a été indiquée.			

Le 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 quatre grades des critères de toxicité courants du National Cancer Institute (NCI).

Tableau 3 Résumé des manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des 356 patients atteints d'un LNH ayant reçu du rituximab en monothérapie lors des essais cliniques

Appareil ou système	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	N	%	N	%
Manifestations indésirables				
Ensemble des manifestations indésirables	324	91,0	63	17,7
Systèmes sanguin et lymphatique				
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
Organisme entier				
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 cervicale	4	1,1	-	-
Appareil cardiovasculaire				
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	-	-
Appareil digestif				
Nausées	61	17,1	1	0,3
Vomissements	24	6,7	1	0,3
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	-	-
Métabolisme et nutrition				
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 du taux de lactico-déshydrogénase	8	2,2	-	-
Œdème facial	4	1,1	-	-
Maigrissement	4	1,1	-	-
Appareil locomoteur				

Appareil ou système Manifestations indésirables	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	N	%	N	%
Appareil ou système				
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
Système nerveux				
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	-	-
Système respiratoire				
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	-	-
Bronchite	4	1,1	-	-
Douleur thoracique	4	1,1	-	-
Troubles respiratoires	4	1,1	-	-
Peau et annexes cutanées				
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	5	1,4	1	0,3
Organes des sens				
Trouble du larmoiement	11	3,1	-	-
Conjonctivite	5	1,4	-	-
Otalgie	4	1,1	-	-
Acouphènes	4	1,1	-	-

Effets indésirables liés au médicament peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Sous-groupes

Patients âgés (≥ 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 % vs 92,0 % pour les manifestations

indésirables tous grades confondus, et 16,0 % vs 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 d'un lymphome volumineux (n = 39) que chez les porteurs d'un lymphome peu volumineux (n = 195; 25,6 % vs 15,4 %). L'incidence de manifestations indésirables tous grades confondus était similaire dans ces deux groupes (92,3 % [lymphome volumineux] vs 89,2 % [lymphome 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 le rituximab (n = 60) était similaire au pourcentage observé lors de l'exposition initiale (n = 203; 95,0 % vs 89,7 % pour toute manifestation indésirable et 13,3 % vs 14,8 % pour les manifestations indésirables de grade 3 ou 4).

Traitement d'entretien par le rituximab

Lymphome non hodgkinien folliculaire non traité auparavant

Lors d'une étude (MO18264) sur le lymphome non hodgkinien non traité auparavant (*voir* ESSAIS CLINIQUES), les données sur l'innocuité se sont limitées aux infections de grade ≥ 2 , aux manifestations indésirables de grade ≥ 3 et aux manifestations indésirables graves (*voir* le tableau 4).

Tableau 4 Résumé des manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients ayant reçu le rituximab comme traitement d'entretien lors de l'étude MO18264

Appareil ou système Manifestation indésirable	Observation N = 508 n (%)	Rituximab N = 501 n (%)
Ensemble des manifestations indésirables	179 (35,2)	263 (52,5)
Infections et infestations	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 urinaire	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)
Infection de l'oreille	1 (0,2)	5 (1,0)
Gastro-entérite	1 (0,2)	5 (1,0)
Systèmes sanguin et lymphatique	7 (1,4)	26 (5,2)
Neutropénie	5 (1,0)	19 (3,8)
Leucopénie	1 (0,2)	8 (1,6)
Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)	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 héματο-oncologie)

Infections et infestations : infection urinaire à *Escherichia*, infection par un herpès virus, 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, ascaridiose, 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 de Hebra, 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 de la peau

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

Appareil cardiovasculaire : valvulopathie aortique, arrêt cardiaque, myocardiopathie congestive, extrasystoles ventriculaires

Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal : douleur oropharyngée, dyspnée, apnée du sommeil, hémorragie pulmonaire, rhinorrhée

Appareil digestif : obstruction intestinale, hernie abdominale, hernie inguinale, hernie ombilicale, polypes du côlon, gastro-œsophagite, perforation jéjunale, hypertrophie de la glande parotide, sigmoïdite

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : arthralgie, protrusion du disque intervertébral, syndrome de Thibierge et Weissenbach

Organisme entier et point de perfusion : hyperthermie

Psychiatrie : dépression, tentative de suicide, trouble anxieux, crise de panique

Ophthalmologie : conjonctivite, glaucome, maculopathie

Épreuves de laboratoire : baisse de la numération des neutrophiles, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gammaglutamyltransférase

Système vasculaire : thrombophlébite, thrombose de la veine cave

Systèmes rénal et urinaire : 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 (%)
< 65 ans	n = 387	n = 379
Total ayant subi au moins une manifestation de grade 3 ou 4	54 (13,9)	84 (22,2)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3 ou 4	2 (0,5)	16 (4,2)
Total ayant subi une manifestation de grade 5	1 (0,2)	2 (0,5)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 5	—	—*
De 65 à 74 ans inclusivement	n = 97	n = 99
Total ayant subi au moins une manifestation de grade 3 ou 4	18 (18,6)	24 (24,2)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3 ou 4	2 (2,1)	4 (4,0)
Total ayant subi une manifestation de grade 5	1 (1,0)	—
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 5	—	—
≥ 75 ans	n = 24	n = 23
Total ayant subi au moins une manifestation de grade 3 ou 4	9 (37,5)	6 (26,1)
Total ayant subi au moins une infection ou infestation de grade 3 ou 4	1 (4,2)	2 (8,7)
Total ayant subi une manifestation de grade 5	—	1 (4,3)
Total ayant subi au moins 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 le 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 le protocole CHOP ou l'association R-CHOP ont ensuite été randomisés dans la seconde phase de l'essai pour recevoir un traitement d'entretien par le 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.

Manifestation indésirable	Incidence, N (%)	
	CHOP	R-CHOP
	152 (67)	185 (79)
Systèmes sanguin et lymphatique		
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)

Appareil cardiaque		
Problème cardiaque	6 (3)	2 (< 1)
Appareil digestif		
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)
Organisme entier et point de perfusion		
Asthénie	10 (4)	5 (2)
Pyrexie	6 (3)	7 (3)
Douleur	1 (< 1)	3 (1)
Système immunitaire		
Hypersensibilité*	-	10 (4)
Infections et infestations		
Infection neutropénique	18 (8)	15 (6)
Sepsis	5 (2)	3 (1)
Infection urinaire	4 (2)	3 (1)
Pneumonie	-	3 (1)
Métabolisme et nutrition		
Hyperglycémie	5 (2)	4 (2)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Dorsalgie*	1 (< 1)	4 (2)
Douleur aux extrémités	3 (1)	-
Système nerveux		
Troubles sensoriels	4 (2)	7 (3)
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		
Dyspnée	6 (3)	3 (1)
Peau et tissu sous-cutané		
Alopécie*	15 (7)	30 (13)
Trouble cutané*	2 (< 1)	4 (2)
Système vasculaire		
Thrombose veineuse profonde	3 (1)	2 (< 1)

* Manifestations indésirables signalées à une incidence plus élevée (différence $\geq 2\%$) dans le groupe R-CHOP par rapport au 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 le rituximab consistait en une perfusion unique de rituximab à raison de 375 mg/m² 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	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 (%)
	138 (83)	41 (25)	151 (91)	64 (39)
Manifestation indésirable (MI) Nombre total de patients ayant présenté au moins une MI				
Systèmes sanguin et lymphatique				
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)	-
Appareil cardiaque				
Trouble cardiaque* ^{##}	9 (5)	4 (2)	10 (6)	6 (4)
Palpitations*	-	-	3 (2)	-
Angine de poitrine	2 (1)	2 (1)	-	-
Arythmie	-	-	2 (1)	-
Oreille et labyrinthe				
Baisse de l'acuité auditive	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Ophthalmologie				
Conjonctivite*	-	-	3 (2)	-
Appareil digestif				
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 de la bouche	3 (2)	-	2 (1)	-
Œsophagite par reflux	3 (2)	-	-	-
Ulcère gastrique	2 (1)	-	-	-
Ulcère gastroduodénal	-	-	2 (1)	-
Obstruction intestinale	-	-	2 (1)	2 (1)

Organisme entier et point de perfusion				
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)	-
Système immunitaire				
Hypersensibilité*	1 (< 1)	-	12 (7)	-
Infections et infestations				
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 urinaire	4 (2)	-	5 (3)	-
Herpès*	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)	-
Onychomycose	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Infection buccale	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)	-
Épreuves de laboratoire				
Amaigrissement	6 (4)	-	8 (5)	-
Gain pondéral*	3 (2)	-	7 (4)	-
Hausse du taux de lactico-déshydrogénase	1 (< 1)	-	3 (2)	-
Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine	-	-	2 (1)	-

Métabolisme et nutrition				
Anorexie	8 (5)	-	5 (3)	-
Hyperglycémie	3 (2)	-	2 (1)	-
Hypokaliémie	2 (1)	-	1 (< 1)	-
Diabète	2 (1)	-	-	-
Goutte	-	-	2 (1)	-
Appareil locomoteur et tissu conjonctif				
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 cervicale	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Douleur au flanc	-	-	2 (1)	-
Spasmes musculaires	-	-	2 (1)	-
Faiblesse musculaire	-	-	2 (1)	-
Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)				
Douleur liée au cancer	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Système nerveux				
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)	-
Vertiges	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Syncope	2 (1)	-	-	-
Psychiatrie				
Anxiété	6 (4)	-	6 (4)	-
Dépression	4 (2)	-	4 (2)	-
Troubles de l'humeur	1 (< 1)	-	2 (1)	-
Systèmes rénal et urinaire				
Dysurie	3 (2)	-	4 (2)	-
Pollakiurie	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)	-	-	-
Seins et appareil reproducteur				
Aménorrhée	-	-	2 (1)	-
Douleur aux testicules	2 (1)	-	-	-

Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal				
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 pharyngolaryngée	-	-	3 (2)	-
Trouble pulmonaire	-	-	2 (1)	-
Épanchement pleural	2 (1)	-	-	-
Douleur pleurétique	-	-	2 (1)	-
Peau et tissu sous-cutané				
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)	-	-	-
Système vasculaire				
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 par rapport au 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 par rapport au groupe en observation et pouvant donc être associées au rituximab

Le rituximab en association avec une chimiothérapie dans le traitement du LNH et de la LLC

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

Tableau 8 Résumé des effets indésirables sévères liés au médicament 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)

Appareil ou système	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Bronchite	Bronchite aiguë, sinusite, hépatite B*
Systèmes sanguin et lymphatique	Neutropénie# Neutropénie fébrile Thrombopénie	Pancytopénie Granulocytopénie
Peau et tissu sous-cutané	Alopécie	Problèmes cutanés
Organisme entier et point de perfusion		Fatigue, tremblements

* Inclut réactivation et primo-infection; fréquence fondée sur les résultats du schéma R-FC chez les patients atteints d'une LLC préalablement traitée

La fréquence indiquée était fondée uniquement sur les réactions sévères, 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

Le rituximab en association avec une chimiothérapie CVP

Les données qui suivent reposent sur les 321 sujets d'un essai clinique à répartition aléatoire 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 de rituximab en monothérapie.

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

Appareil ou système	Incidence	
	CVP N = 159 n (%)	R-CVP N = 162 n (%)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	3 (1,9)	13 (8,0)
Anémie SAP	4 (2,5)	4 (2,5)
Leucopénie SAP	-	2 (1,2)
Adénopathie	2 (1,3)	-

Appareil cardiaque		
Palpitations	2 (1,3)	2 (1,2)
Tachycardie SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Oreille et labyrinthe		
Otalgie	3 (1,9)	4 (2,5)
Acouphènes	1 (0,6)	2 (1,2)
Vertiges	2 (1,3)	-
Ophtalmologie		
Vision trouble	4 (2,5)	5 (3,1)
Douleur à l'œil	1 (0,6)	4 (2,5)
Sécheresse oculaire SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritation de l'œil	2 (1,3)	1 (0,6)
Appareil digestif		
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 de la bouche	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 (RGO) 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)	-
Organisme entier et point de perfusion		
Fatigue	39 (24,5)	38 (23,5)
Pyrexie	14 (8,8)	21 (13,0)
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)
Systeme immunitaire		
Hypersensibilité SAP	1 (0,6)	5 (3,1)
Allergies saisonnières	1 (0,6)	2 (1,2)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	11 (6,9)	15 (9,3)
Infection des voies respiratoires supérieures SAP	9 (5,7)	4 (2,5)
Infection urinaire SAP	6 (3,8)	6 (3,7)
Herpès	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)
Sepsis neutropénique	2 (1,3)	-
Infection des voies respiratoires SAP	-	2 (1,2)
Sinusite SAP	2 (1,3)	-
Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions		
Excoriation	3 (1,9)	1 (0,6)
Entorse	2 (1,3)	1 (0,6)

Épreuves de laboratoire		
Gain de poids	2 (1,3)	6 (3,7)
Amaigrissement	4 (2,5)	3 (1,9)
Glycémie accrue	2 (1,3)	-
Taux accru de lactico-déshydrogénase	2 (1,3)	-
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	5 (3,1)	2 (1,2)
Augmentation de l'appétit SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Hyperglycémie SAP	-	2 (1,2)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
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 cervicale	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)

Systeme nerveux		
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 sensorielle périphérique	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)	-
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)	-
Psychiatrie		
Insomnie	16 (10,1)	20 (12,3)
Dépression	7 (4,4)	4 (2,5)
Anxiété	4 (2,5)	3 (1,9)
Troubles de l'humeur SAP	1 (0,6))	3 (1,9)
Troubles du sommeil SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritabilité	-	2 (1,2)

Systemes rénal et urinaire		
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)
Seins et appareil reproducteur		
Douleur au sein	1 (0,6)	2 (1,2)
Hémorragie vaginale	2 (1,3)	1 (0,6)
Aménorrhée SAP	-	2 (1,2)
Systemes respiratoire, thoracique et médiastinal		
Toux	8 (5,0)	25 (15,4)
Douleur pharyngolaryngée	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)
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)	-
Peau et tissu sous-cutané		
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)	-
Système vasculaire		
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)
--------------	---	---------

Abréviation – SAP : sans autre précision

Le rituximab en association avec une chimiothérapie CHOP

Le tableau suivant indique toutes les manifestations indésirables de grade 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 (CHOP et rituximab plus CHOP [R-CHOP]), au cours d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III parmi toute la population admissible à l'analyse d'innocuité (n = 398). Les manifestations indésirables ont été cotées d'après les quatre grades des critères de toxicité courants du National Cancer Institute of Canada (NCIC).

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

Manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (y compris les infections de grade 2)	Incidence	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
	n (%)	n (%)
Appareil ou système	148 (75,5)	164 (81,2)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie fébrile [#]	47 (24,0)	46 (22,8)
Neutropénie	10 (5,1)	11 (5,4)
Anémie	10 (5,1)	9 (4,5)
Pancytopenie	2 (1,0)	2 (1,0)
Thrombopénie	2 (1,0)	2 (1,0)
Appareil cardiaque		
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)
Myocardiopathie	3 (1,5)	-
Dysfonction ventriculaire gauche	2 (1,0)	-
Système endocrinien		
Diabète mal maîtrisé	4 (2,0)	2 (1,0)
Appareil digestif		
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)	-

Organisme entier et point de perfusion		
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)
Frissons*	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)
Troubles hépatobiliaires		
Cholestase	1 (0,5)	3 (1,5)
Infections et infestations		
Bronchite*	16 (8,2)	24 (11,9)
Infection urinaire	18 (9,2)	20 (9,9)
Pneumonie	15 (7,7)	11 (5,4)
Sepsis	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	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)	-
Lésions et empoisonnement		
Fracture du col du fémur	2 (1,0)	2 (1,0)
Épreuves de laboratoire		
Fraction d'éjection anormale	4 (2,0)	4 (2,0)
Hémocultures positives	4 (2,0)	1 (0,5)

Métabolisme et nutrition		
Anorexie	5 (2,6)	4 (2,0)
Déshydratation	2 (1,0)	-
Hyperglycémie	2 (1,0)	-
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et système osseux		
Dorsalgie*	2 (1,0)	5 (2,5)
Sciatique	2 (1,0)	2 (1,0)
Système nerveux		
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)	-
Psychiatrie		
Confusion	5 (2,6)	-
Dépression	2 (1,0)	2 (1,0)
Systèmes rénal et urinaire		
Coliques rénales	2 (1,0)	2 (1,0)
Rétention urinaire	2 (1,0)	1 (0,5)
Insuffisance rénale	2 (1,0)	-
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		
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)
Peau et tissu sous-cutané		
Prurit	3 (1,5)	3 (1,5)
Système vasculaire		
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 par rapport au groupe CHOP et pouvant donc être associées au schéma 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 moindre dans les groupes recevant du rituximab par rapport aux groupes témoins : hématotoxicité, infection neutropénique, infection urinaire, 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, pyrexie, détérioration générale de la santé physique, chute, défaillance multiviscérale, thrombose veineuse profonde dans un membre, fraction d'éjection anormale, culture sanguine positive, anorexie, diabète mal maîtrisé.

La marge d'innocuité du rituximab pour injection en association avec d'autres protocoles de chimiothérapie (p. ex., MCP, CHVP-IFN) est semblable à celle des associations de rituximab pour injection et des protocoles CVP, CHOP ou FC dans des populations équivalentes.

Le rituximab pour injection 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, 550 manifestations indésirables graves ont été signalées au total chez 344 patients dans l'analyse primaire de l'étude ML17102. Les infections et infestations (15 % pour le groupe FC vs 18 % pour le groupe R-FC) de même que les troubles sanguins et lymphatiques (11 % pour le groupe FC vs 17 % pour le groupe R-FC) ont été signalés à des fréquences plus élevées, comme prévu, dans le groupe recevant du rituximab pour injection. Un cas de tuberculose a été noté parmi les manifestations indésirables dans le groupe R-FC. Les résultats mis à jour de la survie globale (analyse finale) dans 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), la marge d'innocuité du rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie FC n'avait pas changé par rapport à la marge d'innocuité signalée par 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

	Incidence			
	ML17102 (LLC jamais traitée**)		BO17072 (LLC déjà traitée)	
	FC N = 396	R-FC N = 397	FC N = 272	R-FC N = 274
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Toute manifestation de grade 3 ou 4*				
Systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie	75 (18,9)	119 (30,0)	108 (39,7)	116 (42,3)
Leucopénie	46 (11,6)	93 (23,4)	-	-
Thrombopénie	39 (9,8)	26 (6,5)	-	-
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)

Organisme entier et point de perfusion				
Pyrexie	21 (5,3)	12 (3,0)	-	-
Infections et infestations				
Hépatite B	-	-	-	6 (2,2)
Toute manifestation indésirable grave*				
Systèmes sanguin et lymphatique				
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 la lymphopénie de grade 4 n'ont pas été notées 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
Incidence globale	246 (62 %)	304 (77 %)
Stade A de Binet		
n	20	18
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	14 (70 %)	13 (72 %)
Décès (%)	3 (15 %)	1 (6 %)
Stade B de Binet		
n	253	256
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	144 (57 %)	189 (74 %)
Décès (%)	32 (13 %)	13 (5 %)
Stade C de Binet		
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 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 (MI) 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
Stade A de Binet		
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 %)
Stade B de Binet		
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 %)
Stade C de Binet		
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 (MI) de grade 3 ou 4 et des décès, en fonction de l'âge, dans l'étude ML17072 (analyse primaire : période d'observation médiane de 20,7 mois)

Âge	FC	R-FC
< 65 ans		
n	280	275
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	168 (60 %)	203 (74 %)
Décès (%)	31 (11 %)	26 (9 %)
≥ 65 ans à ≤ 70 ans		
n	91	90
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	59 (65 %)	72 (80 %)
Décès (%)	15 (16 %)	6 (7 %)
> 70 ans		
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 devenir 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 (MI) 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
< 65 ans	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 %)
≥ 65 ans à ≤ 70 ans	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 %)
> 70 ans	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 liés au médicament – Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique

Réactions liées 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 % de grade 3 ou 4) lors de la quatrième perfusion et à 14 % (aucun de grade 3 ou 4) lors de la huitième perfusion. Certaines caractéristiques du syndrome de lyse tumorale ont aussi été observées (*voir 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 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 sévère liée à la perfusion durant le premier cycle de traitement avec le 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 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 des lymphocytes B chez 70 à 80 % des patients, mais a été associé à une diminution des taux d'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 sévères (de grade 3 ou 4), y compris le sepsis, ont été observées chez 3,9 % des patients : chez 1,4 % durant la période de traitement et chez 2,5 % 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 d'observation et de 47 % dans le groupe rituximab, avec des infections de grade 3 ou 4 chez 2 % des patients en observation et 11 % de ceux recevant le traitement d'entretien par le rituximab. Les infections sévères 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 le 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 d'un LNH après la progression de la maladie et une reprise du traitement (voir 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 chez 12,3 % des patients du groupe 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 du groupe R-CVP et 4,4 % de ceux du groupe 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 R-CHOP (4,5 % vs 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 et/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 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 primo-infections) 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 neutropénie sévère a été signalée chez 4,2 % des patients, une anémie sévère, chez 1,1 % des patients, et une thrombopénie sévère, 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 le rituximab.

Traitement d'entretien (LNH) sur 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 recevant le 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 lymphocytes B après la fin du traitement d'induction par le rituximab, il a fallu 12 mois ou plus avant que les taux de lymphocytes 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 sévère (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 le groupe recevant le rituximab en comparaison avec le groupe recevant une chimiothérapie. Dans l'étude sur le protocole R-CVP, l'incidence de la neutropénie était de 24 % dans le groupe R-CVP vs 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 sévère était de 97 % dans le groupe R-CHOP vs 88 % dans le groupe CHOP. Parmi les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée, 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 d'une LLC ayant déjà été traitée, 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 sévère (grade 3 ou 4) en tant que manifestation indésirable : Dans l'étude R-CHOP, l'incidence de la leucopénie sévère était de 88 % dans le groupe R-CHOP vs 79 % dans le groupe CHOP. Dans les cas de LLC n'ayant jamais été traitée, un plus grand nombre de patients du

groupe R-FC ont eu une leucopénie de grade 3 ou 4 (23 %) comme manifestation indésirable, comparativement à ceux recevant le schéma FC (12 %). Chez les patients atteints d'une LLC préalablement traitée, 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 le rituximab en association avec la chimiothérapie FC.

Anémie et thrombopénie sévères (grade 3 ou 4), en tant que manifestation indésirable : 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 vs 1,9 % dans le groupe CVP. L'incidence de thrombopénie était de 1,2 % dans le groupe R-CVP vs 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 vs 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 temps écoulé avant la 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, une anémie de grade 3 ou 4 a été signalée par 4 % des patients recevant le schéma R-FC vs 7 % des patients du groupe FC, tandis qu'une thrombopénie de grade 3 ou 4 était signalée par 7 % des patients du groupe R-FC vs 10 % des patients du groupe FC. Dans l'étude sur le LLC chez des patients traités au préalable, des cas d'anémie de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 12 % des patients du groupe R-FC vs 13 % des patients du groupe FC, et des cas de thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 11 % des patients du groupe R-FC vs 9 % des patients du groupe FC.

Manifestations cardiovasculaires (voir 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 recevant le 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 manifestations 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.

L'incidence des arythmies de grade 3 ou 4, principalement des arythmies supraventriculaires comme une tachycardie et un flutter ou une fibrillation auriculaires, 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 durant la perfusion du rituximab ou étaient associées à des affections prédisposantes telles que fièvre, infection, infarctus aigu du myocarde ou trouble respiratoire et cardiovasculaire préexistant (*voir 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, infarctus du myocarde et accidents coronariens.

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) sur 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 d'observation comme dans le groupe rituximab. Dans le groupe d'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 le 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 d'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 vasculaires cérébraux 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 vasculaires cérébrales 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 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 de 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 d'une LLC jamais traitée au préalable, l'incidence d'affections malignes après l'exposition au rituximab était de 4,5 % vs 3,8 % chez les patients n'étant pas été exposés au rituximab.

Le rituximab en association avec la chimiothérapie FC

Le tableau ci-dessous montre toutes les manifestations indésirables cliniques graves signalées chez ≥ 1 % des patients d'un groupe de traitement (R-FC ou FC) dans les études ML17102 et BO17072. Les manifestations 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 %

	Incidence			
	ML17102 [#] (LLC jamais traitée ^{***})		BO17072 (LLC déjà traitée)	
	FC N = 396	R-FC N = 397	FC N = 272	R-FC N = 274
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Systèmes sanguin et lymphatique*				
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)
Pancytopenie	3 (< 1)	6 (2)	5** (2)	5 (2)
Aplasie médullaire fébrile			2 (< 1)	3 (1)
Infections et infestations				
Pneumonie	20 (5)	18 (5)	18 (7)	15 (5)
Zona	6 (2)	8 (2)	3 (1)	1 (< 1)
Sepsis	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)
Sepsis 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)
Organisme entier et point de perfusion				
Pyrexie	20 (5)	18 (5)	9 (3)	14 (5)
Troubles cardiaques				
Angine de poitrine	2 (< 1)	5 (1)		
Troubles digestifs				
Diarrhée	2 (< 1)	5 (1)		
Vomissements			3 (1)	1 (< 1)
Néoplasmes, tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)				
Carcinome épidermoïde			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 (≥ 65 ans) : La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 touchant les systèmes sanguin et lymphatique était plus élevée chez les patients âgés (65 ans ou plus) que chez les patients plus jeunes, tant dans les cas de LLC jamais traitée que dans les cas 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 comparatives menées à double insu (deux études de phase II et une étude de phase III). Plus de 1000 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 (de 10 à 25 mg/semaine). Chaque perfusion de rituximab était précédée d'une perfusion i.v. de 100 mg de méthylprednisolone; un traitement par la prednisolone était aussi administré par voie orale pendant 15 jours. Le tableau 17 résume les réactions indésirables dont la différence par rapport au groupe témoin était d'au moins 2 % et dont la fréquence était plus élevée dans les groupes ayant reçu au moins une perfusion de rituximab, comparativement aux groupes ayant reçu le placebo dans l'étude de phase III et les études de phase II (population regroupée). Dans ces études, les réactions indésirables ont été plus fréquentes chez les patients traités par le rituximab que chez ceux recevant le placebo. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$).

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. Ces réactions 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 liés au médicament signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant du rituximab lors des études cliniques de phases II et III

	Population groupée 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 %)
Réactions aiguës liées à la perfusion*		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
Troubles digestifs		Dyspepsie		Dyspepsie
Infections et infestations	Toute infection	Infections urinaires	Toute infection, infection des voies respiratoires supérieures	
Troubles métaboliques et nutritionnels				Hypercholestérolémie
Troubles musculo-squelettiques		Arthralgie/douleur musculo-squelettique		Arthralgie/douleur musculosquelettique, arthrose, bursite
Troubles du système nerveux		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 recevant du rituximab lors des études cliniques de phases II et III

	Population groupée 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 (%)
Réactions aiguës liées à la perfusion*				
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 de chaleur	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 %)
Troubles digestifs				
Dyspepsie	3 (2 %)	9 (4 %)	0	7 (2 %)
Douleur abdominale haute	3 (2 %)	7 (3 %)	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Troubles généraux				
Asthénie	0	3 (1 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Infections et infestations				
Toute infection	56 (30 %)	85 (37 %)	78 (37 %)	127 (41 %)
Infections urinaires	8 (4 %)	14 (6 %)	17 (8 %)	15 (5 %)
Infections des voies respiratoires supérieures	28 (15 %)	31 (13 %)	26 (12 %)	48 (16 %)
Infections des voies respiratoires inférieures/pneumonie	10 (5 %)	9 (4 %)	5 (2 %)	8 (3 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypercholestérolémie	1 (< 1 %)	3 (1 %)	0	6 (2 %)
Troubles musculo-squelettiques				
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 %)
Troubles neurologiques				
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 à 2 % plus grande dans le groupe recevant du rituximab que dans 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 considérées comme étant possiblement liées au traitement ont été signalées en de rares occasions dans la population traitée par le 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 des études de phase III)

Traitements subséquents

Le profil d'effets indésirables liés au médicament lors de traitements subséquents a été semblable à celui observé pendant la première exposition au médicament. La marge d'innocuité s'est améliorée lors de traitements subséquents grâce à une baisse des réactions liées 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 le rituximab ou un placebo, la marge d'innocuité du rituximab était semblable à celle du placebo. Les proportions de patients éprouvant des manifestations indésirables, des manifestations indésirables graves, des infections ou des infections graves étaient comparables dans les groupes sous rituximab et sous placebo.

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

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

Très fréquents (≥ 10 %) : céphalées

Fréquents (≥ 1 % à < 10 %, en ordre décroissant de fréquence) : diarrhée, étourdissements, bronchite, sinusite, gastro-entérite, fatigue, alopecie, aphtes buccaux, reflux gastro-œsophagien, œdème périphérique, érythème, dépression, anxiété, pied d'athlète

Information supplémentaire sur certains effets indésirables liés au médicament – 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 liées à la perfusion

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents après la prise de rituximab dans les études cliniques étaient les réactions liées à la perfusion. Parmi les 3095 patients traités par le 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. Il n'y a eu aucune réaction liée à la perfusion 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 liées à la perfusion menant au retrait de l'étude diminuait à mesure que le nombre de traitements subséquents augmentait; ces manifestations se faisaient rares à partir du 3^e traitement.

Des signes ou des symptômes évoquant une réaction liée à la perfusion (nausées, prurit, fièvre, urticaire/éruption cutanée, 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 entraîné une diminution importante de la fréquence et de la sévérité de ces manifestations (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polyarthrite rhumatoïde).

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère 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 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 4,1 %-9,7 %). Lors des perfusions suivantes (perfusions 3 et 4), administrées durant le deuxième cycle de traitement par le rituximab, l'incidence des réactions liées à la perfusion survenues pendant ou dans les 2 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* ESSAIS CLINIQUES, Polyarthrite rhumatoïde).

Infections

Le taux global d'infections a été d'environ 97 cas par 100 années-patients dans la population traitée par le rituximab. Les infections étaient surtout légères ou modérées et consistaient principalement en des infections urinaires et 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 sepsis neutropénique, de choc septique et de sepsis abdominale. En plus des effets indésirables liés au médicament du tableau 17, les manifestations d'importance clinique qui ont été signalées incluaient aussi la pneumonie (y compris la pneumonie atypique) à une fréquence de 1,9 %.

Affections 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 à 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 inclut 3 patients parmi les 431 sujets participant à la prolongation de l'étude 2.

Compte tenu de l'expérience restreinte acquise 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 le rituximab (375 mg/m², 1 fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (voir ESSAIS CLINIQUES).

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

Tableau 19 Manifestations indésirables survenues jusqu'au 6^e mois d'étude clinique* chez au moins 1 % des patients atteints de GPA/PAM recevant du rituximab

Manifestations indésirables	Rituximab N = 99	Cyclophosphamide N = 98
Infections et infestations^a	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 urinaire	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	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 %)
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 %)
Sepsis entérococcique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sepsis 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 %)
Gastroentérite 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 %)
Parotidite	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 %)
Troubles digestifs	52 (52,5 %)	45 (45,9 %)
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 %)
Ulcères buccaux	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 %)
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 %)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	13 (13,1 %)	7 (7,1 %)
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 %)

Troubles du système nerveux	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 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	46 (46,5 %)	39 (39,8 %)
Spasme musculaire	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 côté	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Douleur musculosquelettique	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 musculosquelettique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Myopathie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur cervicale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Déformation nasale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)	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 %)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	30 (30,3 %)	43 (43,9 %)
Anémie		
Leucopénie	16 (16,2 %)	20 (20,4 %)
Thrombopénie	10 (10,1 %)	26 (26,5 %)
Neutropénie	7 (7,1 %)	3 (3,1 %)
Pancytopénie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Anémie ferriprive	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Polynucléose neutrophile	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Troubles cardiaques	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 %)
Troubles héréditaires et congénitaux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Maladie polykystique des reins	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe	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 %)
Troubles endocriniens	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 %)
Troubles oculaires	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 %)
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 %)
Myodopsie	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 %)

Troubles généraux et au point de perfusion	36 (36,4 %)	49 (50,0 %)
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 %)
Irritabilité	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur sus-pubienne	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 %)
Troubles psychiatriques	22 (22,2 %)	17 (17,3 %)
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 %)
Troubles rénaux et urinaires	9 (9,1 %)	18 (18,4 %)
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 %)
Calculs rénaux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Protéinurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pyurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Insuffisance rénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles des seins et de l'appareil reproducteur	8 (8,1 %)	3 (3,1 %)
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 %)

Épreuves de laboratoire	38 (38,4 %)	61 (62,2 %)
Hausse du taux d'ALT	13 (13,1 %)	15 (15,3 %)
Baisse de la numération leucocytaire	4 (4,0 %)	19 (19,4 %)
Hématocrite	7 (7,1 %)	13 (13,3 %)
Hausse du taux d'AST	5 (5,1 %)	11 (11,2 %)
Hausse de la créatininémie	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)
Hausse du taux de protéine C réactive	6 (6,1 %)	8 (8,2 %)
Gain pondéral	6 (6,1 %)	6 (6,1 %)
Baisse de l'hémoglobininémie	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 taux de 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 du taux sanguin de lactico-déshydrogénase	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse de la kaliémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse du taux sanguin de thyroestimuline	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse du taux sanguin de thyroestimuline	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 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	23 (23,2 %)	29 (29,6 %)
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 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	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 pleurale	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 %)
Troubles vasculaires	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 %)

Troubles du système immunitaire	16 (10,1 %)	10 (5,1 %)
Réactions liées à la perfusion ^b	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)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	44 (44,4 %)	48 (49,0 %)
Éruption cutanée	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 %)
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.

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

b. Les termes signalés le plus souvent dans le groupe 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 liés au médicament – GPA et PAM

Réactions liées à la perfusion

Lors de l'étude clinique sur la GPA/PAM, les réactions liées 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 du rituximab, 12 % ont eu 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 était administré en

association avec des glucocorticoïdes intraveineux, ce qui aurait réduit l'incidence et la sévérité de ces manifestations.

Infections

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

Affections malignes

Au 6^e 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 rituximab, tandis que 2 affections malignes ont été signalées chez 2 patients du groupe cyclophosphamide.

9.3 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Une 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 traitée par le rituximab. Le taux d'infections quelles qu'elles soient et d'infections graves n'a pas augmenté après une telle diminution du taux d'IgG ou d'IgM.

Des manifestations de neutropénie associée au traitement par le 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 comparatives contre placebo des études cliniques, 0,94 % (13 sur 1382) des patients traités par le rituximab et 0,27 % (2 sur 731) des patients ayant reçu un placebo ont contracté une neutropénie sévère (grade 3 ou 4). Lors de ces études, les taux de neutropénie sévère 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 lié au médicament que dans le cadre du premier traitement. Le temps écoulé avant la survenue d'une 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 le rituximab après des épisodes de neutropénie.

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

Une 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 traitée par le rituximab. À 6 mois, dans le groupe rituximab, 27 % (21 sur 79), 58 % (40 sur 69) et 51 % (35 sur 69) des patients qui affichaient des taux normaux d'immunoglobulines 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 cyclophosphamide. On n'a noté aucune hausse du taux

d'infections quelles qu'elles soient ou d'infections graves chez les patients présentant un faible taux d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

Lors de l'étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec 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 rituximab (traitement unique) et 23 % (20 sur 87) des patients du groupe cyclophosphamide ont présenté une neutropénie de grade 3 ou supérieur selon les critères de toxicité courants. Pendant les essais cliniques, aucune hausse de la fréquence des infections graves associées à la neutropénie n'a été observée chez les patients traités par le rituximab. L'effet de plusieurs traitements par le 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.

9.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Effets indésirables liés au médicament observés après la commercialisation – 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 de déclarations non sollicitées.

D'autres cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été signalés après la commercialisation du rituximab (*voir 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 suivants :

Systèmes sanguin et lymphatique

Neutropénie : Dans de rares cas, une neutropénie est apparue plus de quatre 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 du rituximab ou le début du traitement.

Organisme entier

Des cas d'anaphylaxie, de mucosite et de réactions évoquant la maladie sérique ont été signalés rarement.

Appareil cardiovasculaire

Des manifestations cardiaques sévères, dont l'insuffisance cardiaque congestive et l'infarctus du myocarde, ont été observées, principalement chez des patients ayant déjà subi des troubles cardiaques ou une chimiothérapie cardiotoxique, et elles étaient surtout associées à des réactions liées 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 traitée par le

rituximab. La majorité des patients avaient reçu du rituximab en association avec une chimiothérapie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

D'autres infections virales graves, soit nouvelles, soit réactivées ou exacerbées, ont été signalées, dont certaines étaient 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 herpès virus (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* 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 à l'égard du 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 évoquant la maladie sérique ou syndrome pseudolupique, 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 sévère 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 le rituximab.

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

Appareil respiratoire

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

Peau et annexes cutanées

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

Appareil génito-urinaire

Insuffisance rénale.

Effets indésirables liés au médicament observés après la commercialisation – 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 rituximab 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'ils 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 la maladie sérique ont été signalés.

Peau et 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.

Systèmes sanguin et lymphatiques

Des manifestations neutropéniques, y compris neutropénie sévère tardive et persistante, ont été signalés rarement après la commercialisation du médicament et ont été associés à des infections mortelles dans certains cas.

Système nerveux

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

Troubles généraux et atteinte au point d'administration

Après la commercialisation, on a signalé des réactions sévères liées à la perfusion dont l'issue a été mortelle (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

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.

10.2 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 des lymphocytes B normaux n'est pas bien définie.

Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse a été observée chez des patients recevant l'association rituximab-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 d'une LLC traitée au préalable, l'administration concomitante de rituximab et de fludarabine ou de cyclophosphamide ne semblait pas avoir eu d'effet sur la pharmacocinétique de ces derniers.

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 lymphocytes B périphériques à la suite d'un traitement par le 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 le rituximab ont reçu un traitement subséquent par d'autres ARMM, dont un ARMM biologique dans 240 des cas. Chez ces patients, le taux d'infections graves 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 de l'ARMM biologique.

10.3 Interactions médicament-aliment

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

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

10.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

11 MODE D'ACTION ET 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 agissent à diverses étapes de la cascade inflammatoire et auto-immune, notamment au moment de la production du facteur rhumatoïde (FR) et d'autres auto-anticorps, de la présentation d'antigènes, de l'activation des lymphocytes T ou de la production de cytokines pro-inflammatoires. La déplétion des lymphocytes B ayant l'antigène de surface CD20 a été reliée à une baisse des cytokines pro-inflammatoires dans le tissu synovial rhumatoïde.

11.1 Mode d'action

In vitro

L'affinité de liaison du rituximab pour l'antigène CD20 est environ de 11×10^{-9} M d'après l'analyse de Scatchard.

L'anticorps rituximab lié à des cellules CD20 positives se fixe également au composant C1q du complément. La cascade du complément est ainsi activée, causant la lyse de la cellule CD20 cible par une cytotoxicité cellulaire dépendant du complément. L'anticorps déclenche aussi la mort programmée des cellules (apoptose) dans les lignées de lymphomes B humains.

Les études in vitro portent à croire que le rituximab sensibilise les lignées de lymphomes B humains pharmacorésistantes aux effets cytotoxiques de certains agents chimiothérapeutiques. Dans les tissus humains, la fixation de l'antigène CD20 au rituximab est très restreinte; elle n'a été observée que sur les cellules lymphoïdes dans le thymus, la pulpe blanche de la rate et la majorité des lymphocytes B du sang périphérique et des ganglions lymphatiques.

In vivo

Chez des macaques de Buffon, des doses de 269 mg/m² ont entraîné des taux plasmatiques élevés de rituximab (186 à 303 mcg/mL) 24 heures après chacune des quatre perfusions; les taux sont demeurés importants pendant deux semaines après la dernière perfusion.

L'administration hebdomadaire de rituximab par voie intraveineuse à raison de 269 mg/m² a diminué le nombre de lymphocytes B dans les zones folliculaires et non folliculaires des ganglions lymphatiques chez 50 % des singes traités pendant 4 semaines et chez 67 % des animaux traités pendant 8 semaines. Le nombre de cellules CD20 positives dans la rate était réduit de façon marquée après 8 semaines. Chez les animaux ayant reçu des doses moindres d'anticorps par voie intraveineuse, la diminution des lymphocytes B dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques pouvait atteindre 95 %. Chez ces animaux, l'augmentation des lymphocytes B dans le sang périphérique commençait habituellement 2 semaines après le traitement et prenait fin entre 60 jours et plus de 90 jours plus tard.

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

11.2 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.

11.3 Pharmacocinétique

Lymphome non hodgkinien

Chez les patients qui ont reçu des doses uniques de 10, 50, 100, 250 ou 500 mg/m² en perfusion intraveineuse, les concentrations sériques et la demi-vie du rituximab étaient proportionnelles à la dose. Chez 9 patients ayant reçu 4 doses de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse, la demi-vie sérique moyenne était de 59,8 heures (min.-max. : 11,1-104,6 heures) après la première perfusion et de 174 heures (min.-max. : 26-442 heures) après la quatrième perfusion. La vaste gamme des demi-vies peut refléter la différence de charge tumorale entre les patients et les changements survenus dans les populations de lymphocytes B (normales et malignes) CD20 positives à la suite d'administrations répétées.

Une dose de 375 mg/m² 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 lymphocytes B circulants CD20 positifs 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 3 à 6 mois après la fin du traitement.

Le profil pharmacocinétique du rituximab administré à raison de six perfusions de 375 mg/m² 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 lymphocytes B circulants et des lymphocytes B localisés dans des tissus. Chez 7 des 8 patients qui avaient reçu des doses uniques de rituximab ≥ 100 mg/m², des biopsies de ganglions lymphatiques effectuées 14 jours après le traitement ont révélé une diminution du pourcentage de lymphocytes B. Une déplétion des lymphocytes B circulants (évaluée d'après les cellules CD19 positives) a été associée aux 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 déterminante. 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 lymphocytes B a débuté environ 6 mois après la fin du traitement. Les taux médians de lymphocytes B étaient revenus à la normale 12 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^e au 11^e mois après l'administration du rituximab. Les concentrations sériques d'IgG ou d'IgM n'étaient toutefois inférieures à la gamme normale que chez 14 % des patients.

Le nombre des lymphocytes B périphériques a baissé sous les valeurs normales après la première dose de rituximab. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, les lymphocytes B ont recommencé à augmenter dans les 6 mois qui ont suivi le traitement et sont généralement revenus 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 lymphocytes 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 lymphocytes 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 (LDGCB)

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 des doses similaires.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur la population atteinte d'une LLC non traitée précédemment. Le rituximab a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 375 mg/m² au premier cycle de traitement, puis de 500 mg/m² pour les cinq cycles suivants en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide chez les patients atteints d'une LLC ayant déjà été traitée et présentant une faible charge tumorale (numération absolue des lymphocytes < 25 × 10⁹/L). Les valeurs moyennes (± écart type) de la C_{max} et de l'ASC_{0-T} 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/m² (n = 15), les valeurs moyennes (± écart type) de la C_{max} et de l'ASC_{0-T} étaient de 408 ± 199 µg/mL et de 4080 ± 2400 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 (min.-max. : 8,58-35,9 jours), la clairance générale moyenne de 0,23 L/jour (min.-max. : 0,091-0,67 L/jour) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de 4,6 L (min.-max. : 1,7-7,51 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 pharmacocinétique 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 tenir compte de la SC, les hommes présentaient un plus grand volume de distribution et une clairance plus rapide que les femmes. Les différences pharmacocinétiques liées 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 i.v. de deux doses 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

	C_{1re} (mcg/mL)	C_{2e} (mcg/mL)	$t_{1/2}$ (jours)
2 × 0,5 g lors du traitement 1			
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)
2 × 0,5 g lors du traitement 2			
WA17047	170 ± 38 (22)	ID	ID
WA17045	ID	ID	ID
WA17044	175 ± 41 (24)	207 ± 69 (33)	19,37 ± 5,97 (31)
2 × 1 g lors du traitement 1			
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)
2 × 1 g lors du traitement 2			
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_{1re} : concentration après la première perfusion; C_{2e} : 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 mcg/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 a baissé jusqu'au-dessous du seuil de 10 cellules/mcL 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 (min.-max. : 0,116-0,726 L/jour), tandis que son volume de distribution était de 4,50 L (min.-max. : 2,25-7,39 L).

Populations particulières et états pathologiques

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.

12 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fiole non ouverte

Conserver les fioles de RUXIENCE au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Ne pas utiliser le produit après la date indiquée sur la boîte. Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Solution diluée

Solution de chlorure de sodium à 0,9 %

La solution pour perfusion RUXIENCE préparée de manière aseptique dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % est physiquement et chimiquement stable pendant 35 jours si elle est conservée entre 2 et 8 °C et pendant 48 heures de plus à ≤ 30 °C.

Solution de dextrose à 5 %

La solution pour perfusion RUXIENCE préparée de manière aseptique dans une solution de dextrose à 5 % est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures si elle est conservée entre 2 et 8 °C et pendant 24 heures de plus à la température ambiante.

Étant donné que la solution pour perfusion RUXIENCE ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien, il est essentiel de veiller à ce que les solutions préparées aux fins de perfusion ne soient pas contaminées par des microorganismes. La solution diluée doit être utilisée immédiatement. L'utilisateur est responsable de la durée et des conditions d'entreposage du produit avant l'utilisation si la solution n'est pas utilisée immédiatement. L'administration doit toutefois se faire selon les normes de pratique après préparation des mélanges de solutions intraveineuses dans des conditions d'asepsie.

Incompatibilités

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

13 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : rituximab

Nom chimique : anticorps monoclonal cytolytique anti-CD20

Formule et masse moléculaires :

Le rituximab possède 2 chaînes lourdes (H), comprenant chacune 451 acides aminés (et 2 chaînes légères (L) kappa, comprenant chacune 213 acides aminés, qui sont liées par des ponts disulfures pour former une molécule à 4 chaînes (H₂L₂) ayant un poids moléculaire d'environ 145 kilodaltons (kDa).

Formule développée :

Chaîne légère (L)

```
1 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVR 60
                                     |
61 FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQOWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS 120
                                     |
121 DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTL 180
                                     |
181 SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 213
                                     |
                                     Chaîne H
```

Chaîne lourde (H)

```
1 QVQLQQPGAELVKGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGGRGLEWIGAIYPGNGDTSY 60
                                     |
61 NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS 120
                                     |
121 AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS 180
                                     |
181 SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG 240
                                     |
                                     Chaîne L ←
                                     → Chaîne H
241 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY 300
                                     |
301 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD 360
                                     |
361 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR 420
                                     |
421 WQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (K) 451
```

Caractéristiques du produit

RUXIENCE (rituximab pour injection) est un anticorps monoclonal chimérique recombinant de type IgG1 kappa composé de 2 chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de 2 chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par 4 ponts disulfures inter-chaînes.

15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

15.1 Méthodes et données démographiques

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre RUXIENCE (rituximab pour injection) et le médicament biologique de référence sont les suivantes :

- Étude B3281001 : Étude de pharmacocinétique comparative, multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire et à double insu réalisée chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive recevant un traitement de fond par le méthotrexate (MTX) qui avaient obtenu une réponse insatisfaisante à au moins un anti-TNF.
- Étude B3281004 : Étude de prolongation destinée aux sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive qui avaient participé pendant au moins 16 semaines à l'étude B3281001 et qui n'avaient pas reçu de traitement entre les deux études (de la fin de l'étude B3281001 à l'inscription à l'étude B3281004) par des agents expérimentaux ou d'autres agents biologiques (y compris RITUXAN et MABTHERA).
- Étude B3281006 : Étude principale menée pour comparer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de RUXIENCE à celles du rituximab-EU chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire à faible charge tumorale (LF-FCT) en première intention.

Un aperçu des plans des études et des caractéristiques démographiques des patients participants est présenté dans le tableau 21 pour chacune des études cliniques.

Tableau 21 Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude, état d'avancement	Plan de l'étude	Posologie des médicaments à l'étude	Population de sujets	N ^{bre} de sujets randomisés	Objectifs
B3281006 ^{Err} or! Reference source not found., terminée	Étude comparative à répartition aléatoire, à double insu, sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité	375 mg/m ² de RUXIENCE ou de rituximab-EU aux visites 2, 3, 4 et 5 (jours 1, 8, 15 et 22)	Sujets atteints d'un LF-FCT CD20 positif	Population en ITT : 394 sujets au total Groupe RUXIENCE : 196 sujets Groupe rituximab-EU : 198 sujets	Principal : Comparer l'efficacité de RUXIENCE à celle du rituximab-EU en traitement de première intention chez des sujets atteints d'un LF-FCT CD20 positif Secondaires : Évaluer : 1. l'innocuité de RUXIENCE et du rituximab-EU 2. la pharmacocinétique populationnelle de RUXIENCE et du rituximab-EU 3. l'immunogénicité de RUXIENCE et du rituximab-EU 4. Caractériser la déplétion des lymphocytes B CD19 positifs et le rétablissement de leur nombre

Tableau 21 Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude, état d'avancement	Plan de l'étude	Posologie des médicaments à l'étude	Population de sujets	N ^{bre} de sujets randomisés	Objectifs
B3281001, terminée	Étude comparative à répartition aléatoire et à double insu sur la pharmacocinétique	Un traitement fractionné en deux perfusions i.v. de 1000 mg de RUXIENCE, de rituximab-EU ou de rituximab-US, administrées aux jours 1 et 15 ^a	Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive admissibles à un traitement anti-CD20, recevant un traitement de fond par le MTX et ayant obtenu une réponse insatisfaisante à au moins un anti-TNF	Population en ITT : 220 sujets au total RUXIENCE + MTX : 73 sujets Rituximab-EU + MTX : 74 sujets Rituximab-US + MTX : 73 sujets	Objectif principal Montrer la similarité de RUXIENCE, du rituximab-EU et du rituximab-US sur le plan pharmacocinétique chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive recevant un traitement de fond par le MTX et ayant obtenu une réponse insatisfaisante à au moins un anti-TNF Objectifs secondaires Évaluer d'autres paramètres des réponses cliniques procurées par le rituximab-Pfizer, le rituximab-EU et le rituximab-US Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité globales du rituximab-Pfizer, du rituximab-EU et du rituximab-US

a. Tous les sujets ont reçu une prémédication de 100 mg de méthylprednisolone par voie i.v. (ou l'équivalent) avant les perfusions de rituximab afin de réduire l'incidence et la sévérité de toute réaction liée à la perfusion. Chaque perfusion de rituximab était précédée d'une prémédication par un antipyrétique et un antihistaminique (comme l'acétaminophène et la diphenhydramine).

Abréviations – EU : Union européenne; HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) : indice d'invalidité au questionnaire d'évaluation de l'état de santé; ITT : intention de traiter; i.v. : intraveineux; LF-FCT : lymphome folliculaire à faible charge tumorale; MTX : méthotrexate; TNF (*tumor necrosis factor*) : facteur de nécrose tumorale; US : États-Unis

15.2 Résultats

15.2.1 Études de biodisponibilité comparatives

15.2.1.1 Pharmacocinétique

Le tableau 22 résume les rapports des moyennes géométriques ajustées et les intervalles de confiance (IC) à 90 % correspondants pour les comparaisons principales dans la population traitée selon le protocole.

Tableau 22 – Rituximab À partir des données mesurées					
Moyenne géométrique ⁶ Moyenne arithmétique (CV %)					
Paramètre		Produit évalué (RUXIENCE) N = 71 ⁷	Produit de référence (rituximab-EU) N = 72	Rapport (%) des moyennes géométriques (test/référence)	Intervalle de confiance à 90 % pour le rapport
ASC _T ¹ (µg•h/mL)	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)	184 000 199 000 (42 %)	175 000 186 000 (35 %)	105,1	94,4-116,9
ASC _{inf} ²	Moyenne géométrique	195 000	187 000	104,5	93,2-117,2

**Tableau 22 – Rituximab
À partir des données mesurées**

**Moyenne géométrique⁶
Moyenne arithmétique (CV %)**

($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Moyenne arithmétique (CV %)	214 000 (44 %)	199 800 (37 %)		
C_{max}^3 ($\mu\text{g/mL}$)	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)	434 460 (38 %)	398 417 (30 %)	109,1	99,7-119,4
$T_{1/2}$ (h) ⁴	Moyenne arithmétique (CV %)	428 (33 %)	423 (29 %)	S. O.	S. O.
T_{max} (h) ⁵	Médiane (min.-max.)	339 (3-651)	339 (3-529)	S. O.	S. O.

1. ASC_T : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, du temps 0 à la dernière concentration mesurée au temps T
 2. ASC_{inf} : aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, du temps 0 à l'infini
 3. C_{max} : concentration sérique maximale observée
 4. $T_{1/2}$: demi-vie terminale exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %)
 5. T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ; la médiane ainsi que les valeurs minimale et maximale sont présentées
 6. Moyenne géométrique : transformation exponentielle de la moyenne (méthode des moindres carrés) obtenue dans le modèle d'analyse de variance adapté pour les données transformées en logarithme et pour lequel la variable indépendante était le traitement
 7. N : Nombre de sujets dans le groupe de traitement
- Tous les paramètres pharmacocinétiques ont été dérivés d'une analyse non compartimentale
EU : Union européenne; IC : intervalle de confiance; S. O. : sans objet.

15.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

15.2.2.1 Efficacité

Étude B3281006

Paramètres d'évaluation principaux

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG), soit la proportion de sujets de chaque groupe de traitement ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) à la semaine 26 (d'après une évaluation centralisée, pour la population en intention de traiter). La réponse a été évaluée selon la version de 2007 des critères de réponse du lymphome malin.

Une évaluation centrale a révélé que 148 (75,5 %) des sujets du groupe RUXIENCE et 140 (70,7 %) des sujets du groupe rituximab-EU avaient obtenu une RC ou une RP à la semaine 26.

La différence estimée du TRG entre les traitements (RUXIENCE moins rituximab-EU) a été de 4,66 %, avec un IC à 95 % (-4,16 %-13,47 %), qui s'inscrit entièrement dans la marge d'équivalence préétablie de -16,0 % à 16,0 %.

Tableau 23 Résumé du taux de réponse globale à la semaine 26 – Évaluation centralisée, population en ITT, étude B3281006

	Rituximab-EU (N = 198)	RUXIENCE (N = 196)	Différence (RUXIENCE moins rituximab-EU)
Taux de réponse globale (%)			
n (%)	140 (70,7)	148 (75,5)	4,66
(IC à 95 %)	(63,8-76,9)	(68,9-81,4)	(-4,16-13,47)

Le TRG était défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une RC ou une RP à une évaluation préétablie. On a recouru à la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée pour obtenir l'IC à 95 % asymptotique de la différence estimée (RUXIENCE moins rituximab-EU).

On a recouru à la méthode de Mantel-Haenszel stratifiée pour obtenir la différence estimée entre les groupes de traitement.

Les catégories de l'index FLIPI 2 ont servi de facteurs de stratification.

La marge d'équivalence préétablie a été appliquée, revue exhaustive de la littérature et exigences réglementaires à l'appui.

Abréviations – EU : Union européenne; FLIPI 2 (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2*) : index pronostique des lymphomes folliculaires 2; IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; n/N : nombre de sujets chez qui un phénomène a été observé/nombre total de sujets; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; TRG : taux de réponse globale

15.2.2.2 Innocuité

La nature, la fréquence et la sévérité des manifestations indésirables étaient comparables dans les groupes traités par le biosimilaire et dans les groupes traités par l'agent biologique de référence.

15.2.2.3 Immunogénicité

En tout, 220 sujets ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude lors de l'étude B3281001 (sur la polyarthrite rhumatoïde), 183 sujets ont continué à le recevoir dans l'étude de prolongation B3281004 et 393 sujets ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude durant l'étude B3281006 (sur le LF-FCT, en cours). L'immunogénicité de RUXIENCE a été comparée à celle du rituximab-EU et du rituximab-US au cours des études cliniques par la recherche d'AAM et d'AcN dans des séries d'échantillons sanguins. La recherche d'anticorps anti-rituximab ou anti-RUXIENCE a été réalisée dans des échantillons sériques au moyen d'une méthode de dosage validée pour le produit, selon une approche par étape.

Aux fins de l'étude B3281001, des échantillons sanguins ont été prélevés pour la recherche d'AAM et d'AcN avant l'administration de la dose du jour 1, au jour 15 (avant l'administration de la dose; 14 jours après l'administration de la première dose), aux jours 29 (semaine 5), 57 (semaine 9), 85 (semaine 13) et 169 (semaine 25) ainsi que tous les 3 mois pendant la période de suivi. Aux fins de l'étude B3281006, des échantillons sanguins ont été prélevés pour la recherche d'AAM et d'AcN dans les 4 heures précédant l'administration de la dose du jour 1 (début de l'étude) et au jour 15. D'autres échantillons utilisés pour la recherche d'AAM et d'AcN ont été prélevés après l'administration de la dose, aux semaines 5 (jour 29), 13, 26, 39 et 52.

L'incidence des AAM et des AcN dans ces deux études est présentée dans le tableau 24.

Tableau 24 Pourcentage de patients présentant des anticorps dirigés contre le médicament et des anticorps neutralisants, par étude et par traitement

	Étude B3281001		Étude B3281006	
	RUXIENCE N = 73	Rituximab-EU N = 74	RUXIENCE N = 196	Rituximab-EU N = 197
Anticorps anti-médicament (AAM)				
	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)
Au début de l'étude / préexistants ^a	4/71 (5,6)	3/71 (4,2)	9/195 (4,6)	10/195 (5,1)
Après la dose ^b	8/73 (11,0)	11/74 (14,9)	43/195 (22,1)	39/197 (19,8)
Anticorps neutralisants (AcN)				
Au début de l'étude / préexistants ^a	0/71 (0,0)	0/71 (0,0)	0/195 (0,0)	0/195 (0,0)
Après la dose ^b	0/73 (0,0)	0/74 (0,0)	0/195 (0,0)	0/197 (0,0)

Abréviations – AAM : anticorps anti-médicament; AcN : anticorps neutralisant; EU : Union européenne; N : nombre de patients retenus pour l'analyse (de l'innocuité)

Un résultat positif au dépistage des AAM dans un échantillon était défini par un titre d'AAM $\geq 1,88$. Un résultat positif au dépistage des AcN dans un échantillon était défini par un titre d'AcN $\geq 2,00$.

a. Nombre de patients ayant obtenu un résultat positif au dépistage des AAM à l'évaluation initiale seulement. Tous les échantillons de début d'étude ont été prélevés avant la première perfusion du médicament à l'étude, au jour 1.

N1 : nombre de patients pour lesquels on disposait de tous les résultats relatifs aux AMM au début de l'étude.

b. Nombre de patients porteurs d'AAM après l'administration de la dose (comprend ceux dont les AAM sont apparus pendant le traitement et ceux qui en présentaient à la fois au début de l'étude et après l'administration de la dose).

N1 : nombre de patients pour lesquels on disposait de tous les résultats relatifs aux AMM après le début de l'étude.

16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES

16.1 Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

Études in vitro

On a comparé RUXIENCE au rituximab-US et au rituximab-EU en effectuant un certain nombre de tests fonctionnels et de liaison in vitro reflétant le mode d'action du rituximab. Il s'est avéré que RUXIENCE, le rituximab-US et le rituximab-EU sont comparables en ce qui a trait aux aspects suivants : liaison à l'antigène cible (CD20) de la surface des lymphocytes B, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante du complément, fixation au C1q, induction de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), apoptose et phagocytose à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCP; par liaison aux récepteurs Fc γ R1a-131H); enfin, liaison aux récepteurs Fc γ RI. Par ailleurs, la liaison de RUXIENCE aux récepteurs FcRn s'est avérée comparable à celle du rituximab-US et du rituximab-EU; les caractéristiques pharmacocinétiques des trois agents devraient donc être similaires.

16.2 Toxicologie comparative

RUXIENCE a été évalué dans le cadre de deux études non cliniques. Le programme de toxicologie comprenait une étude de la toxicocinétique/tolérabilité d'une dose unique administrée par voie i.v., ainsi qu'une étude de 4 semaines sur la toxicocinétique/tolérabilité de doses multiples administrées par voie i.v. chez des macaques de Buffon parvenus à maturité sexuelle, qui avaient pour objectif de comparer les effets de RUXIENCE à ceux du rituximab-EU.

Dans l'étude de toxicocinétique/tolérabilité d'une dose unique chez des macaques de Buffon, tant RUXIENCE que le rituximab-EU ont été bien tolérés; de plus, les paramètres évalués chez les animaux vivants, la formation d'AAM et la toxicocinétique étaient similaires pour RUXIENCE et pour le rituximab-EU. Dans l'étude de toxicité comparative de 4 semaines chez des macaques de Buffon qui ont reçu RUXIENCE, les paramètres évalués n'ont révélé aucun effet indésirable, de sorte que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 20 mg/kg par administration, en l'occurrence la seule dose évaluée. Les observations découlant de l'étude de 4 semaines correspondaient à celles associées au rituximab dans la littérature.

17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

* La durée médiane du temps écoulé avant toute manifestation clinique (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 25 Lymphome non hodgkinien folliculaire – Monothérapie

Plan de l'essai	Posologie	N ^{bre} de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats			
					Réponse complète (RC)	Réponse partielle (RP)	Taux de réponse globale (TRG)	IC à 95 % (TRG)
Essai sans insu, multicentrique, à un groupe, de phase III	Rituximab à 375 mg/m ² en perfusion i.v. 1 fois par semaine à 4 reprises	n = 166	58 (22-79)	Hommes : 105 (63 %)				
				Femmes : 61 (37 %)	10/166 (6 %)	70/166 (42 %)	80/166 (48 %)	41-56 %

Lymphome non hodgkinien folliculaire – Monothérapie

Une étude multicentrique sans insu 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/m² de rituximab en perfusion intraveineuse. Les patients ayant une masse tumorale > 10 cm ou un nombre de lymphocytes/mcL dans le sang périphérique > 5000 ont été exclus de l'étude. Les résultats sont présentés au tableau 25. Le taux de réponse globale 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 (incluant 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 temps médian écoulé 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 globale était plus élevé chez les patients présentant les sous-types histologiques B, C et D selon la classification IWF que chez ceux présentant le sous-type A (58 % comparativement à 12 %), chez les patients dont la lésion la plus grosse avait un diamètre < 5 cm plutôt que > 7 cm (53 % comparativement à 38 %), ainsi que chez ceux dont la rechute était chimiosensible plutôt que chimiorésistante (définie par une durée de réponse < 3 mois) (53 % comparativement à 36 %). Le taux de réponse globale 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 ≥ 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/m² de rituximab en perfusion intraveineuse. Le taux de réponse globale était de 46 %, et la durée médiane de la réponse, de 8,6 mois (min.-max. : 2,6-26,2 mois et plus). Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg/m² 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 le rituximab. Le taux de réponse lors de la réadministration du traitement semble comparable. Vingt patients ont reçu deux traitements par le rituximab, et un patient en a reçu trois, sous forme de quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² 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 différé (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Tous les patients avaient obtenu une réponse clinique objective (complète ou partielle) au premier traitement par le 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 > 10 cm) et réfractaire ou récidivant ont reçu 375 mg/m² de rituximab sous forme 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 EFFETS INDÉSIRABLES*). Dix des 21 patients chez qui on pouvait évaluer la réponse au traitement ont obtenu une rémission complète ou partielle.

Tableau 26 Lymphome non hodgkinien folliculaire – Traitement initial en association avec un protocole CVP

Plan de l'essai	Posologie	N ^{bre} de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (période d'observation médiane de 42 mois)				
						CVP	R-CVP	Valeur p (Mantel-Haenszel) (effet du traitement) ⁴	
Essai sans insu de phase III à répartition aléatoire	CVP ¹	n = 159	53,9 (29-80)	Hommes : 85 (53,5 %)	Temps médian écoulé avant la manifestation (mois) estimé par la méthode de Kaplan-Meier³				
					Temps médian d'observation (mois)	41,3	42,1		
					Temps écoulé avant l'échec du traitement	6,6	27,0	< 0,0001 (66 %)	
					Temps écoulé avant le décès ou la progression de la maladie	14,5	33,6	< 0,0001 (58 %)	
	R-CVP ²	n = 162	52,6 (27-79)	Hommes : 88 (54,3 %)	Femmes : 74 (46,5 %)	Survie globale	NA	NA	0,0700 (38 %)
						Réponse tumorale globale (RC, RCnc, RP) ⁵	57 %	81 %	< 0,0001 ⁶ (3,2) ⁷
						Durée de la réponse	13,5	37,7	< 0,0001 (65 %)
						Survie sans maladie	20,5	44,8	0,0005 (71 %)
						Temps écoulé avant le décès ou un nouveau traitement du lymphome	12,3	46,3	< 0,0001 (63 %)

1. CVP : cyclophosphamide (750 mg/m² i.v. au jour 1), vincristine (1,4 mg/m² i.v. jusqu'à un maximum de 2 mg au jour 1), prednisolone (40 mg/m² par voie orale aux jours 1-5)
2. R-CVP : rituximab (375 mg/m² i.v., toutes les 3 semaines, au jour 1 du cycle, pendant 8 cycles) plus protocole CVP
3. Selon l'évaluation des investigateurs, toutes les données stratifiées par centre
4. 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.
5. Taux de réponse globale calculé en fonction de la réponse tumorale, tel qu'évalué à la fin du traitement de l'essai
6. Test du chi carré
7. Rapport de cotes

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

Lymphome non hodgkinien folliculaire – Traitement initial en association avec un protocole CVP

Dans un essai mené sans insu, 322 patients atteints d'un LNH de type B, folliculaire ou de faible grade et n'ayant pas été traité auparavant ont été randomisés pour recevoir soit un protocole CVP (cyclophosphamide à 750 mg/m², vincristine à 1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg au jour 1 et prednisolone à 40 mg/m²/jour aux jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cycles, soit du rituximab à 375 mg/m² 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 26. 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 paramètre d'évaluation principal, soit le temps écoulé avant l'échec du traitement (27 mois vs 6,6 mois, $p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel). Le risque de connaître une manifestation évoquant 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 confirmée ou non, 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 temps écoulé avant le décès ou l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome était significativement plus long dans le groupe R-CVP (durée 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 temps écoulé avant la progression de la maladie comparativement au protocole CVP seul (31,9 mois vs 14,5 mois). Au bout de 36 mois, 49 % des patients du groupe R-CVP et 20 % des patients du groupe 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 une durée d'observation médiane d'environ 42 mois, a confirmé le bienfait du protocole R-CVP par rapport au protocole CVP.

Le taux de décès spécifiques de 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 vs 85 % pour le protocole CVP).

Comparativement au protocole CVP, l'association R-CVP a produit de façon constante un effet thérapeutique positif dans les sous-groupes suivants : critères de la British National Lymphoma Society (BNLI), âge, sites extraganglionnaires, atteinte de la moelle osseuse, taux de LDH élevé, taux de β 2-microglobuline élevé, index pronostique international, symptômes B, lymphome volumineux, atteinte ganglionnaire et index FLIPI.

Lymphome non hodgkinien folliculaire – Traitement d’entretien (cas récidivants et réfractaires, non traités auparavant)

Lymphome non hodgkinien folliculaire avancé non traité auparavant – Forte charge tumorale

Lors d’un essai prospectif international de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu (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 d’un lymphome folliculaire avancé à divers schémas chimiothérapeutiques d’induction comportant du rituximab plus une chimiothérapie : R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), au choix des investigateurs. Le rapport avantage-risque du traitement d’induction par R-FCM n’a pas pu être déterminé en raison du faible nombre de patients recevant un tel protocole. 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 l’induction; voir le tableau 28) ont été randomisés pour la deuxième phase afin de recevoir soit un traitement d’entretien par le 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 27 Résumé des caractéristiques démographiques et anthropométriques

	R-CHOP n = 881	R-CVP n = 268	R-FCM n = 44
Sexe			
Hommes	463 (53 %)	134 (51 %)	22 (50 %)
Femmes	418 (47 %)	131 (49 %)	22 (50 %)
Âge			
≤ 40 ans	96 (11 %)	34 (13 %)	7 (16 %)
40-50 ans	194 (22 %)	42 (16 %)	16 (36 %)
50-60 ans	286 (32 %)	83 (31 %)	12 (27 %)
60 -70 ans	221 (25 %)	68 (25 %)	6 (14 %)
> 70 ans	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
Taille (cm)			
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
Poids (kg)			
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 28 Réponse à la fin de la phase d'induction*

	R-CHOP (n = 881)	R-CVP (n = 268)
Réponse	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 %)
Sans réponse ¹	63 (7,2 %)	41 (15,3 %)

Abréviations – RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; RP : réponse partielle

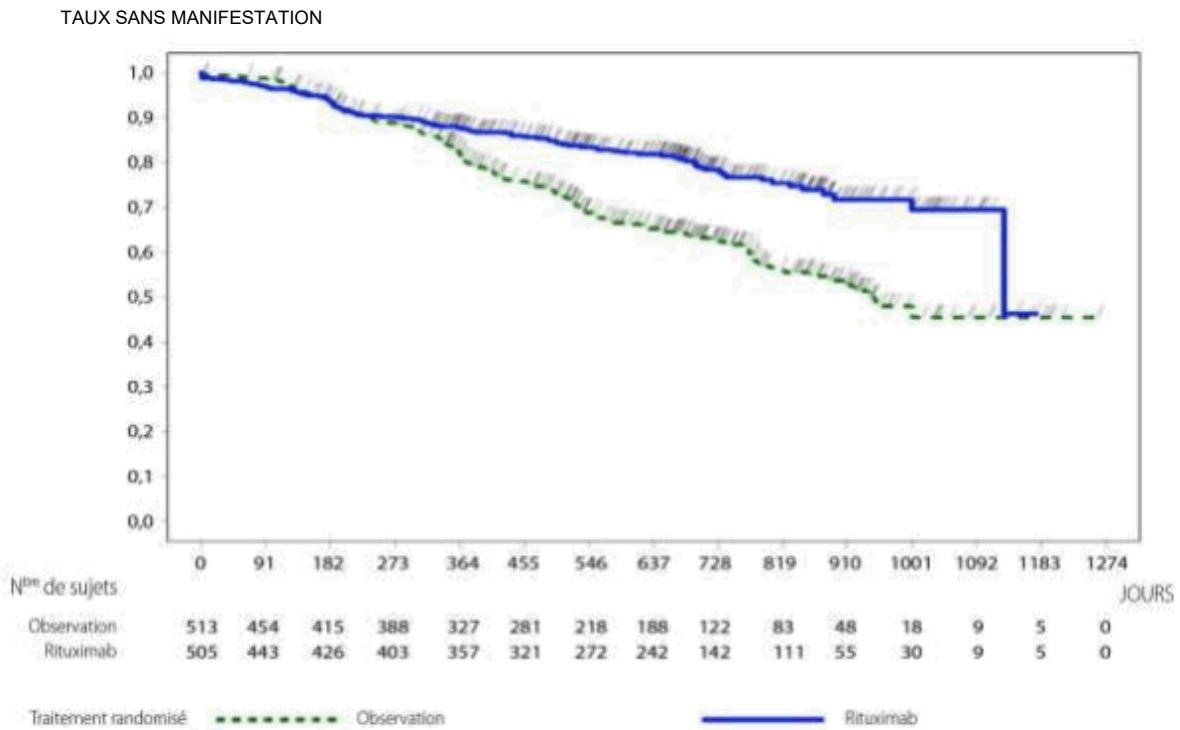
* Les patients traités par R-FCM ne sont pas inclus dans le tableau, car le rapport avantage-risque n'a pas pu être déterminé à cause de leur faible nombre.

1. 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 le 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 le rituximab consistait en une perfusion unique de 375 mg/m² de surface corporelle, administré tous les 3 mois sur une période maximale de 2 ans (12 perfusions) ou jusqu'à progression de la maladie.

Après une durée d'observation médiane de 25 mois à partir de la répartition aléatoire, le traitement d'entretien par le 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 le rituximab a prolongé la SSP dans tous les sous-groupes évalués : sexe (hommes, femmes), 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 le rituximab dans le sous-groupe des patients de plus de 75 ans commande la prudence, vu le faible nombre de sujets concernés.

La différence quant à la 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.

Tableau 29 Lymphome non hodgkinien folliculaire récidivant/réfractaire – Traitement d’entretien

Phase d’induction : Aperçu des résultats de l’efficacité – CHOP vs R-CHOP									
Plan de l’essai	Posologie	N ^{bre} de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (durée d’observation médiane de 50 mois)				
Essai prospectif, sans insu, international, multi-centrique et de phase III	CHOP ³	n = 231	54,1 (27-78)	Hommes : 118 (51 %)		CHOP	R-CHOP	RR ¹	Valeur p (Mantel-Haenszel)
	R-CHOP ⁴	n = 234	54,1 (26-80)	Femmes : 113 (49 %)	Efficacité principale				
					TRG ²	74 %	87 %	ND	0,0003
					RC ²	16 %	29 %	ND	0,0005
RP ²	58 %	58 %	ND	0,9449					
				Hommes : 107 (46 %)	Efficacité secondaire				
				Femmes : 127 (54 %)	SG (médiane)	NA	NA	31 %	0,0267
					SSP (médiane)	20,8 mois	32,2 mois	36 %	< 0,0001

1. Estimations calculées au moyen des rapports des risques instantanés
 2. Dernière réponse tumorale telle qu’évaluée par l’investigateur. Le test statistique « principal » pour la « réponse » était le test de tendance RC vs RP vs absence de réponse ($p < 0,0001$).
 3. CHOP : cyclophosphamide (750 mg/m² i.v. au jour 1), doxorubicine (50 mg/m² i.v. au jour 1), vincristine (1,4 mg/m² 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)
 4. R-CHOP : rituximab (375 mg/m² par perfusion i.v. au jour 1 de chaque cycle pendant 6 cycles) plus chimiothérapie CHOP

Abréviations – NA : non atteint; ND : non disponible; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale

Phase d’entretien : Aperçu des résultats de l’efficacité – Rituximab vs observation (durée 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 (mois)	
	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 ¹	43 (25,7 %)	72 (43,1 %)	115 (68,9 %)	130 (77,8 %)
Temps écoulé avant la manifestation (jours)				
Médiane ^{2*}	476,0	1304,0	NA	NA
IC à 95 % pour la médiane ^{2*}	[375; 632]	[1072; 1605]	[-; -]	[-; -]
25 ^e et 75 ^e percentiles	203; 1623	432; -	1287; -	1885; -

Min.-max. ³	20 à 2407	19 à 2429	127 à 2671	50 à 2688
Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	< 0,0001		0,0229	
Rapport des risques instantanés	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	
Mois 12				
Patients toujours à risque	97	131	155	161
Taux sans 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]
Analyse exploratoire	Temps écoulé avant le décès ou un nouveau traitement du lymphome		Survie sans maladie⁴	
	Observation (n = 167)	Rituximab (n = 167)	Observation (n = 48)	Rituximab (n = 49)
Patients avec manifestation	112 (67,1 %)	90 (53,9 %)	36 (75,0 %)	27 (55,1 %)
Patients sans manifestation¹	55 (32,9 %)	77 (46,1 %)	12 (25,0 %)	22 (44,9 %)
Temps écoulé avant la manifestation (jours)				
Médiane ^{2*}	659,0	1547,0	515,0	1591,0
IC à 95 % pour la médiane ^{2*}	[568; 814]	[1143; 1750]	[450; 751]	[1120; -]
25 ^e et 75 ^e percentiles	326; 2062	573; -	331; 1408	564; -
Min.-max. ³	36 à 2407	27 à 2364	78 à 2144	76 à 2221
Valeur <i>p</i> (Mantel-Haenszel)	0,0003		0,0014	
Rapport des risques instantanés	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	
Mois 12				
Patients toujours à risque	120	137	35	40
Taux sans manifestation	0,72	0,82	0,75	0,82
IC à 95 % pour ce taux	[0,66; 0,79]	[0,76; 0,88]	[0,62; 0,87]	[0,71; 0,92]
<p>1. Tronqué</p> <p>2. Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier</p> <p>3. Y compris les observations tronquées</p> <p>4. Uniquement applicable aux patients obtenant une réponse complète</p> <p>5. Rituximab (375 mg/m² i.v. une fois tous les 3 mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de 24 mois)</p> <p>Abréviation – NA : non atteint</p>				

Lymphome non hodgkinien folliculaire – Traitement d'entretien

Au cours d'un essai prospectif, sans insu, international et multicentrique de phase III, 465 patients atteints 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 du rituximab et du protocole CHOP (R-CHOP, n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui a trait aux caractéristiques initiales et au statut de la maladie. Les résultats sont présentés au tableau 29. Dans un deuxième temps, 334 patients ayant obtenu une rémission complète ou partielle après le traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par le rituximab (n = 167) ou être mis en observation (n = 167).

Le traitement d'entretien par le rituximab consistait en une perfusion unique de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée tous les 3 mois sur une période maximale de 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

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 l'issue des 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 répartition aléatoire au traitement d'entretien. Le traitement d'entretien par le rituximab a entraîné une amélioration cliniquement et statistiquement significative du critère d'évaluation principal, la SSP (temps écoulé entre la répartition aléatoire 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 (min.-max. : 0,6-80,1 mois) dans le groupe recevant le traitement d'entretien par le rituximab, comparativement à 15,7 mois (min.-max. : 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 le 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 le 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 le 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 temps médian écoulé avant l'administration d'un nouveau traitement contre le lymphome était significativement plus long avec le traitement d'entretien par le rituximab qu'avec l'observation (50,9 mois [min.-max. : 0,9-77,9 mois] vs 21,7 mois [min.-max. : 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 30 Patients commençant un nouveau traitement contre le lymphome (NTL) ou signalant une progression de la maladie (PM)

	Observation (n = 48)	Rituximab (n = 167)
Nombre total de patients signalant un NTL (n)	85 (100 %)	56 (100 %)
Aucune PM signalée avant l'instauration du NTL	-	2 (3,6 %)
PM signalée avant l'instauration du NTL	85 (100 %)	54 (96,4 %)
PM signalée <u>pendant</u> la phase d'entretien/l'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/l'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 le rituximab a significativement prolongé le temps médian sans maladie, comparativement au groupe en observation (52,3 mois [min.-max. : 2,5-73,2 mois] vs 16,9 mois [min.-max. : 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 le rituximab a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés, indépendamment du traitement d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou de la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP) (*voir* Aperçu des essais cliniques). Le traitement d'entretien par le 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 [min.-max. : 0,7-80,1 mois] vs 11,6 mois [min.-max. : 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 le rituximab comparativement à la mise en observation (IC à 95 % : 46-75 %). Le traitement d'entretien par le rituximab a aussi significativement prolongé la SSP médiane chez les patients ayant répondu au traitement d'induction par R-CHOP (SSP médiane de 51,6 mois [min.-max. : 0,6-77,9 mois] vs 23,1 mois [min.-max. : 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 le 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.

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

Tableau 31 Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Plan de l'essai	Posologie	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (période de suivi médiane de 24 mois)				
					Taux de survie à 24 mois	CHOP	R-CHOP	Rapport des risques	Valeur p (Mantel-Haenszel)
Essai sans insu de phase III à répartition aléatoire	CHOP ¹	n = 197	68,9 (60-80)	Hommes : 107 (54 %) Femmes : 90 (46 %)					
	R-CHOP ²	n = 202	69,5 (59-80)	Hommes : 92 (46 %) Femmes : 110 (54 %)	Survie sans manifestation ³	37,3 %	57 %	0,58	0,0001
					Survie globale ³	57,3 %	70,2 %	0,63	0,0072
<p>1. CHOP : cyclophosphamide (750 mg/m² i.v.), doxorubicine (50 mg/m² i.v.), vincristine (1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg au jour 1), prednisone (40 mg/m² aux jours 1-5, toutes les 3 semaines, pendant 8 cycles)</p> <p>2. R-CHOP : rituximab (375 mg/m² i.v., toutes les 3 semaines, le jour 1 du cycle, pendant 8 cycles) plus protocole CHOP</p> <p>3. Estimation par la méthode de Kaplan-Meier</p>									

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Dans un essai à répartition aléatoire et sans insu, 399 patients de 60 à 80 ans porteurs d'un LNH diffus à grandes cellules B n'ayant jamais été traité auparavant ont reçu un protocole de chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide à 750 mg/m², doxorubicine à 50 mg/m², vincristine à 1,4 mg/m², jusqu'à un maximum de 2 mg au jour 1, et prednisone à 40 mg/m² aux jours 1 à 5) à intervalles de trois semaines pendant 8 cycles, ou rituximab à 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Le rituximab a été administré le premier jour du cycle de traitement. Une analyse intermédiaire de l'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 manifestation 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 % vs 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.

Une analyse de l'efficacité actualisée, 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 31, 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 57,3 %.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités)

Lors de deux essais sans insu et à répartition aléatoire de phase III, 817 patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée et 552 patients atteints d'une LLC ayant déjà été traitée ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie FC (fludarabine à 25 mg/m², cyclophosphamide à 250 mg/m², jours 1-3) toutes les 4 semaines pendant 6 cycles, soit le rituximab en association avec la chimiothérapie FC (R-FC). Le rituximab était administré à raison de 375 mg/m² au cours du premier cycle, un jour avant la chimiothérapie et à raison de 500 mg/m² 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 actualisée [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 de l'efficacité.

LLC jamais traitée

**Tableau 32 Étude ML17102.
Traitement de patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC)
n'ayant jamais été traitée – Aperçu des résultats liés à l'efficacité pour le
schéma rituximab + FC par rapport au schéma FC seul**

Paramètre d'efficacité	Analyse primaire ^a		Analyse finale ^b	
	Résultats de l'analyse primaire de la SSP (période d'observation médiane de 20,7 mois)		Résultats 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
Survie sans progression				
Temps médian écoulé avant la manifestation (mois)	32,2	39,8	32,8	56,0
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,56 [0,43; 0,72] $p < 0,0001$		0,57 [0,48; 0,67] $p < 0,0001$	
Survie globale				
Temps médian écoulé avant la manifestation (mois)	NA	NA	85,8	NA
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p = 0,0427$		$p = 0,0010$	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,64 [0,41; 1,00] $p = 0,0487$		0,68 [0,54; 0,86] $p = 0,0015$	
Survie sans manifestation				
Temps médian écoulé avant la manifestation (mois)	31,1	39,8	31,2	54,7
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
RRI ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,55 [0,43; 0,70] $p < 0,0001$		0,57 [0,48; 0,67] $p < 0,0001$	

Taux de réponse en fin de traitement^c			
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 %
Survie sans maladie^d			
Temps médian écoulé 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
Durée de la réponse^e			
Temps médian écoulé 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
Temps écoulé avant le nouveau traitement			
Temps médian écoulé 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

Abréviations – NA : non atteint; RPn : réponse partielle nodulaire. Les valeurs de rapport des risques instantanés proviennent des analyses non stratifiées (ajustées). Un mois = 30,4375 jours.

- a. 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 actualisée de l'efficacité.
- b. Dernière visite d'un patient : le 31 octobre 2011
- c. La réponse d'un patient pour qui on avait signalé une RP au moment de l'analyse primaire et de l'analyse actualisée a été modifiée (réponse manquante, et donc patient n'ayant pas répondu au traitement) au moment de l'analyse finale.
- d. Calculée à partir des données concernant les patients chez qui une RC avait été confirmée (y compris les cas de réponse tardive)
- e. Calculée à partir des données concernant les patients chez qui une réponse avait été confirmée (RC, RP, RPn)

Tableau 33 Résumé de la survie sans progression en fonction du stade de Binet (population en ITT)
Analyse primaire (période d'observation médiane de 20,7 mois)

	FC N = 407	R-FC N = 403
Stade A de Binet		
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
Stade B de Binet		
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
Stade C de Binet		
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 34 Résumé de la survie sans progression en fonction de l'âge (population en ITT)
Analyse primaire (période d'observation médiane de 20,7 mois)

	FC N = 407	R-FC N = 403
Âge < 65 ans		
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
Âge ≥ 65 ans et ≤ 70 ans		
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
Âge (> 70 ans)		
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 32), 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 paramètre secondaire de survie globale ($p = 0,0427$). Dans l'analyse actualisée 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 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 (voir les tableaux 33 et 34).

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 en ITT (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 en 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, rien des résultats généraux ni des conclusions de l'étude n'auraient 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 de décès ou de progression de la maladie (RRI) a été réduit avec l'ajout du rituximab au schéma FC par rapport au 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 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 patients 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 vs 95 (23 %) des 407 patients du groupe FC. Le résultat d'une comparaison du paramètre 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.

LLC déjà traitée

Tableau 35 Traitement de patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traitée⁶
Aperçu des résultats liés à l'efficacité pour le schéma rituximab + FC par rapport au schéma FC seul

Plan de l'essai	Posologie	N ^{bre} de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats relatifs à l'efficacité (période de suivi moyenne de 25,3 mois)								
					Paramètre	Résultats évalués par l'investigateur ^{3*}				Résultats selon le CEI ^{3*}			
Essai sans insu de phase III à répartition aléatoire	FC ¹	N = 276	61,3 (35-81)	Hommes : 181 (66 %)									
				Femmes : 95 (34 %)	Survie sans progression (SSP) (mois)	20,6 (18,1; 24,0) ⁵	30,6 (26,0; 38,1) ⁵	0,0002	0,65 (0,51; 0,82) ⁵	21,7 (18,3; 24,1) ⁵	26,7 (22,0; 31,1) ⁵	0,0218	0,76 (0,60; 0,96) ⁵
	R-FC ²	N = 276	62,1 (35-83)	Hommes : 187 (68 %)	SSP avec censure d'un nouveau traitement contre la LLC ⁷ (mois)	22,5 (18,3; 29,0) ⁵	31,5 (26,2; 42,2) ⁵	0,0012	0,69 (0,53; 0,86) ⁵	22,6 (18,8; 25,2) ⁵	28,0 (22,9; 32,3) ⁵	0,0439	0,78 (0,61; 0,99) ⁵
				Femmes : 89 (32 %)	Survie globale (mois)	51,9 (46,3; ...) ⁵	NA (51,0; ...) ⁵		0,83 (0,59; 1,17) ⁵				
				Taux de réponse ⁴ (RC, RPn, RP)	58,0 % (51,9; 63,9%) ⁵	69,9 % (64,1; 75,3 %) ⁵		S. O.	48,6 % (42,5; 54,6%) ⁵	60,5 % (54,5; 66,3%) ⁵		S. O.	

1. FC : (fludarabine à 25 mg/m², cyclophosphamide à 250 mg/m², jours 1-3) tous les 28 jours pendant 6 cycles
 2. R-FC : rituximab (375 mg/m² au premier cycle un jour avant l'administration de la chimiothérapie et 500 mg/m² au jour 1 de chaque cycle subséquent) en même temps que la chimiothérapie FC.
 3. Valeur estimée selon la méthode de Kaplan-Meier
 4. Le taux de réponse est fondé sur la meilleure réponse globale.
 5. IC à 95 %
 6. 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).
 7. 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.
- Abréviations – NA : non atteinte; RRI : rapport des risques instantanés; S. O. : sans objet

Tableau 36 Résumé de la survie sans progression en fonction de l'âge (analyse en 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 ans	142	0,94 (0,60;1,47)	68	23,3	74	26,1
> 70 ans	93	1,10 (0,63;1,91)	46	18,8	47	15,5

* Résultats fondés sur des analyses exploratoires

Tableau 37 Résumé de la survie sans progression en fonction du stade de Binet (analyse en 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 traitée (voir le tableau 35), la SSP médiane évaluée par l'investigateur (paramètre d'évaluation principal) 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 la première éventualité) 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 35). Quarante-quatre (44) pour cent des patients du groupe FC et 60 % de ceux du groupe R-FC ne présentaient aucune progression de la maladie à 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 (43) pour cent des patients du groupe FC et 54 % de ceux du groupe R-FC ne présentaient aucune progression de la maladie à 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, telle qu'évaluée par le CE, veuillez consulter les tableaux 36 et 37, respectivement. Ces résultats sont fondés sur des analyses exploratoires.

Dans cet essai sans insu et à répartition aléatoire, 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 du statut 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 menés sans insu. 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 comparatives, à répartition aléatoire 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 sévère 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 diphenhydramine a été donnée avant chaque perfusion de rituximab. Tous les patients ont reçu conjointement du méthotrexate par voie orale (de 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 le rituximab (2 × 1000 mg + MTX) lors d'une étude de prolongation menée sans insu (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 le rituximab.

L'étude 2 était une étude comparative, à répartition aléatoire, 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 antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

L'étude 3 était une étude comparative, 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 (de 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 38). 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 rituximab + MTX (40 %) que dans le groupe 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 le rituximab ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 aux États-Unis et à l'extérieur des États-Unis (y compris au 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 38 Comparaison des réponses ACR à la semaine 24 dans les trois études (population en ITT)

Taux de réponse ACR	Placebo + MTX	Rituximab + MTX
Étude 1	n = 201	n = 298
ACR20	36 (18 %)	153 (51 %) ¹
ACR50	11 (5 %)	80 (27 %) ¹
ACR70	3 (1 %)	37 (12 %) ¹
Étude 2	n = 143	n = 185
ACR20	45 (31 %)	96 (52 %) ²
ACR50	19 (13 %)	61 (33 %) ²

	ACR70	6 (4 %)	28 (15 %) ²
Étude 3		n = 40	n = 40
	ACR20	15 (38 %)	28 (70 %) ³
	ACR50	5 (13 %)	17 (43 %) ³
	ACR70	2 (5 %)	9 (23 %) ³

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

Dans l'étude 3, le taux de réponse ACR20 chez les patients traités par le 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 l'état de santé [Health Assessment Questionnaire – HAQ], évaluation de la douleur, taux de protéine C réactive [mg/dL]).

Tableau 39 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 (écart type) Min.-max.	Sem. 24 (écart type) Min.-max.	Variation moyenne (%) (écart type) Min.-max.	Sem. 0 (écart type) Min.-max.	Sem. 24 (écart type) Min.-max.	Variation moyenne (%) (écart type) Min.-max.
N ^{bre} d'articulations douloureuses (68)	32,9 (15,61) 1 à 68	30,2 (18,99) 0 à 68	7,2 (144,58) -100 à 1733,3	33,9 (15,23) 3 à 68	19,5* (18,53) 0 à 68	-41,8 (52,39) -100 à 264,7
N ^{bre} d'articulations tuméfiées (69)	22,9 (12,71) 8 à 64	20,3 (13,44) 0 à 63	-5,6 (59,19) -100 à 387,5	23,4 (11,87) 4 à 66	13,0* (12,70) 0 à 64	-43,0 (52,65) -100 à 366,7
Évaluation globale par le médecin ^a	6,7 (1,629) 1,8 à 10	6,1 (2,573) 0,2 à 10	-4,2 (47,23) -97,1 à 183,3	6,9 (1,597) 1,2 à 9,8	4,0* (2,573) 0 à 10	-40,8 (39,31) -100 à 100
Évaluation globale par le patient ^a	7,0 (2,006) 0,9 à 10	6,4 (2,521) 0,3 à 10	-3,1 (44,01) -95,9 à 240	6,9 (2,106) 0,1 à 10	4,3** (2,752) 0,0 à 10	-25,4 (117,90) -100 à 1300
Douleur ^a	6,5 (2,132) 0,6 à 10	6,2 (2,561) 0,1 à 10	2,8 (55,61) -98,4 à 347,4	6,4 (2,228) 0,2 à 10	4,1** (2,711) 0,0 à 10	-23,8 (131,59) -100 à 2050
Indice d'incapacité (HAQ) ^b	1,9 (0,54) 0,5 à 3,0	1,8 (0,64) 0,0 à 3,0	-2,0 (30,46) -100 à 183,3	1,9 (0,58) 0,1 à 3,0	1,4* (0,74) 0,0 à 3,0	-24,3 (34,92) -100 à 100
Taux de protéine C réactive (mg/dL)	3,8 (4,07) 0,2 à 22,7	3,7 (4,12) 0,2 à 23,9	80,0 (452,94) -98,2 à 4800	3,7 (3,83) 0,2 à 23,7	1,7* (2,45) 0,2 à 22,2	-36,3 (80,3) -99,1 à 550

a. Échelle visuelle analogique : 0 = le mieux, 10 = le pire

b. Indice d'incapacité au questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé : 0 = le mieux, 3 = le pire

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,005$: rituximab + MTX moins placebo + MTC 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 le rituximab que chez ceux ayant reçu le méthotrexate seul. La proportion de patients ayant signalé une réponse EULAR (European League against

Rheumatism) modérée ou bonne était significativement plus grande chez ceux traités par le rituximab que ceux recevant le méthotrexate seul (tableau 40).

Des traitements multiples par l'association rituximab + MTX (2 × 1 g) ont donné lieu à des améliorations soutenues des signes cliniques et symptômes de la PR, 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-VS, tous les patients ont reçu du rituximab puis un autre traitement par le rituximab ou un placebo. L'efficacité était meilleure chez les patients qui avaient reçu un traitement répété par le rituximab, comparativement aux patients traités subséquentement par placebo, à la semaine 48 par rapport au départ, selon la réponse ACR20 (53,5 % vs 44,6 %; $p = 0,0195$).

Tableau 40 Comparaison des réponses DAS et EULAR à la semaine 24 (population en ITT)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 × 1 g
Étude 1	(n = 201)	(n = 298)
Variation du DAS28 (moyenne [écart type])	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Réponse EULAR		
Nulle	78 %	35 %
Modérée	20 %	50 %*
Bonne	2 %	15 %
Étude 2	(n = 143)	(n = 185)
Variation moyenne du DAS28 (écart type)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Réponse EULAR		
Nulle	61 %	37 %
Modérée	35 %	40 %
Bonne	4 %	23 %
Étude 3	(n = 40)	(n = 40)
Variation du DAS28 (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 41.

Tableau 41 Changement radiographique moyen à 104 semaines par rapport au départ

Réponse insatisfaisante aux anti-TNF				
Paramètre	Rituximab 2 × 1000 mg + MTX ^b	Placebo + MTX ^c	Différence (placebo – rituximab)	IC à 95 %
<u>Changement à la 1^{re} 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^e année^a</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	-	-

a. D'après les scores radiographiques après 104 semaines d'observation

b. Les patients ont reçu l'association rituximab + MTX pendant une période pouvant atteindre 2 ans.

c. Patients sous placebo + MTX. Les patients sous placebo + MTX pouvaient recevoir un traitement répété par l'association rituximab + MTX à partir de la semaine 16.

Lors de l'étude 1 sur la polyarthrite rhumatoïde et de sa prolongation menée sans insu, 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 41, 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 l'association 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 la capacité physique

Les patients traités par le rituximab ont signalé une amélioration dans tous les questionnaires d'autoévaluation (indice d'incapacité au questionnaire d'évaluation de l'état de santé [HAQ-DI], indice de fatigue au questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques [FACIT-F] et questionnaire abrégé sur l'état de santé en 36 points [SF-36] – tableaux 42 et 43). Une baisse significative de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et de l'indice de fatigue (FACIT-F), et une amélioration au chapitre de la santé physique et de la santé mentale (SF-36), ont été constatées dans le groupe traité par le rituximab, comparativement au groupe traité par le méthotrexate seul.

Tableau 42 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 [#]	Rituximab + MTX n = 294 [#]
Santé mentale		
Variation moyenne (écart type)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)
Valeur p*		0,0002
Min.-max.	-28 à 46	-24 à 60
Amélioration	40 (20 %)	111 (38 %)
Aucun changement	128 (65 %)	144 (49 %)
Aggravation	29 (15 %)	39 (13 %)
Valeur p*		0,0015
Santé physique		
Variation moyenne (écart type)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)
Valeur p*		< 0,0001
Min.-max.	-24 à 23	-29 à 31
Amélioration	25 (13 %)	141 (48 %)
Aucun changement	158 (80 %)	136 (46 %)
Aggravation	14 (7 %)	17 (6 %)
Valeur p*		< 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

[#] 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 43 Réponses HAQ à la semaine 24 dans l'étude 1

Réponse à la semaine 24 : Variation vs valeurs initiales	Placebo + MTX ¹ n = 201 [#] Moyenne (écart type)	Rituximab + MTX ¹ n = 298 [#] Moyenne (écart type)	Valeur p
HAQ ²	-0,1 (0,5) -2,0 à 1,4 (min.-max.)	-0,4 (0,6) -2,5 à 1,3 (min.-max.)	< 0,0001

1. Méthotrexate, 2. Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé (HAQ)

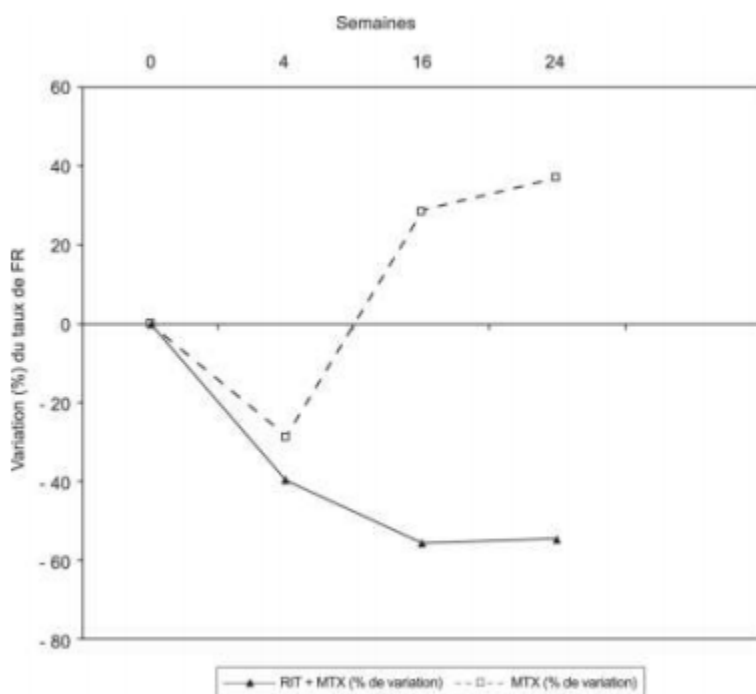
[#] Résultats basés sur le report en aval de la dernière observation. Nombre de patients ayant répondu au sondage à la semaine 24 : 120 dans le groupe placebo et 273 dans le groupe rituximab.

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 le 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) participant aux protocoles WA17042, WA16291 et WA17043, le traitement par le rituximab a entraîné une baisse marquée des concentrations du FR (min.-max. : 45-64 %, figure 2).

Figure 2 Variation (%) de la concentration totale du FR en fonction du temps – Étude 1 (population en 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 le 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 le 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 le 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 de l'inflammation au cours des 24 premières semaines de suivi, de même qu'une hausse significative des marqueurs du renouvellement osseux (ostéocalcine et P1NP), comparativement à l'administration de 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 sans insu 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 modérée ou sévère 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 cycles de 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 d'importance clinique ont été exclus de l'étude.

Les patients admissibles ont reçu deux cycles de 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 cycle 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 liées à la perfusion survenues pendant la perfusion 2 administrée sur 120 minutes ou dans les 24 heures suivantes constituait le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

Lors de la perfusion 2, l'incidence des réactions liées 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 était de grades 3 et 4, et aucune réaction grave n'a été observée. Par ailleurs, l'incidence des réactions liées 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 liées 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 recevant la perfusion 1 administrée selon le schéma standard et la perfusion 2 administrée plus rapidement, soit sur 120 minutes (*voir* 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 comparative avec substance active a permis de démontrer l'efficacité et l'innocuité du rituximab dans les cas de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM) actives et sévères.

Au total, 197 patients atteints de GPA/PAM évolutive sévère ont été inscrits et traités. Les patients étaient âgés de 15 ans et plus; ils avaient reçu un diagnostic de GPA (75 % des patients) ou de PAM (24 % des patients) évolutive sévère 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 le rituximab lors de l'étude de phase III, 3 % avaient moins de 18 ans, 61 %, entre 18 et 64 ans et 36 % des patients, 65 ans ou plus. Le tableau 44 ci-dessous résume les données démographiques des patients et les caractéristiques de leur maladie au départ.

Les patients étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 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 le rituximab (375 mg/m²) 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). La dose de

prednisone devait avoir été graduellement éliminée au cours des 6 mois après le début du traitement à l'étude.

Tableau 44 Données démographiques et caractéristiques de la maladie au début de l'étude RAVE

	Rituximab n = 99	Cyclophosphamide n = 98	Tous les patients n = 197
Âge lors de la sélection (ans)			
Moyenne (ÉT)	54,0 (16,76)	51,5 (14,07)	52,8 (15,49)
Écart (min.-max.)	16-92	15-80	15-92
Sexe (%)			
Hommes	46,5	54,1	50,3
Femmes	53,5	45,9	49,7
Race principale (%)			
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
Origine ethnique (%)			
Ni hispanique ni 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
Type de vascularite à ANCA (%)			
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
Nouvellement diagnostiqué à l'inscription (%)	48,5	49,0	48,7
Score BVAS/WG, moy. (ÉT) ^a	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
Atteintes des organes (%) ^b			
Reins	65,7	66,3	66,0
Hématurie	28,3	28,6	28,4
Cylindres hématiques	37,4	35,7	36,5
Hausse du taux de créatinine > 30 % ou baisse > 25 % de la clairance de la créatinine	34,3	36,7	35,5

Poumons	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

Abréviations – 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; ET : écart type; moy. : moyenne

a. Les scores relatifs à la survenue ou à l'une aggravation de la maladie vont de 0 à 67 (plus le score est élevé, plus la maladie est active); n = 77 dans le groupe rituximab et n = 67 dans le groupe cyclophosphamide.

b. 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 préétablie 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 45).

Tableau 45 Pourcentage de patients atteignant une rémission complète à 6 mois (population en ITT)

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

Abréviation – IC : intervalle de confiance

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

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

Réadministration du traitement par le rituximab

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

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

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 à l'égard des 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 témoins, 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 témoin (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 lymphocytes 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 d'une 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 mcg/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 lymphocytes B est survenue chez tous les animaux après chacune des quatre perfusions d'anticorps rituximab. Au jour 36, la déplétion de lymphocytes 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 mcg/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.

19 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^PRITUXAN® (10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 188872, Hoffman-LaRoche Ltée, 13 octobre 2016.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrRUXIENCE^{MC}
rituximab pour injection**

Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir RUXIENCE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur RUXIENCE sont disponibles.

RUXIENCE 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

RUXIENCE est associé à certains effets secondaires sévères 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 des cas de 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 (VHB) 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 à VHB avant d'amorcer le traitement par RUXIENCE.
- De graves infections, parfois mortelles, peuvent survenir pendant un traitement par RUXIENCE 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 d'un lymphome non hodgkinien et d'une leucémie lymphoïde chronique. Il est difficile de prévoir 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 RUXIENCE ou dans les 24 heures suivant cette perfusion.
- Des réactions cutanées sévères, dont une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou un syndrome de Stevens-Johnson, ont été très rarement signalées. Dans certains cas, elles ont été mortelles.
- De rares cas de manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalés après le traitement par RUXIENCE.

Pourquoi utilise-t-on RUXIENCE?

- RUXIENCE (également appelé *rituximab pour injection*) 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.

Comment RUXIENCE 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 fabriqués pour attaquer des tumeurs dans le but d'empêcher la croissance du cancer.

RUXIENCE appartient à la famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. C'est un anticorps qui cible les cellules B ayant le marqueur CD20 pour arrêter leur activité. RUXIENCE 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.

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

Quels sont les ingrédients de RUXIENCE?

Ingrédient médicamenteux : rituximab

Ingrédients non médicamenteux : EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection

Sous quelles formes se présente RUXIENCE?

RUXIENCE est présenté en fioles de solution stérile à usage unique. Il existe deux teneurs :

- 100 mg/10 mL (10 mg/mL)
- 500 mg/50 mL (10 mg/mL)

RUXIENCE ne doit pas être utilisé si :

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

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir RUXIENCE. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une mauvaise réaction au rituximab ou à l'un des ingrédients non médicamenteux

- du produit;
- êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
 - avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
 - prenez d'autres médicaments (y compris ceux qui ne sont pas prescrits par un médecin), notamment un médicament pour réduire la pression artérielle, ou avez l'intention de recevoir un vaccin durant ou après votre traitement par RUXIENCE;
 - avez une maladie pulmonaire préexistante, car vous risquez davantage d'avoir de la difficulté à respirer durant la perfusion de RUXIENCE;
 - avez déjà eu l'hépatite B ou avez présentement l'hépatite B ou la tuberculose;
 - êtes enceinte ou pourriez le devenir, ou si vous allaitez.

Ces renseignements vous aideront, votre médecin et vous, à décider si vous devriez prendre RUXIENCE et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

Autres mises en garde

RUXIENCE n'a pas été étudié chez des femmes enceintes ni chez des femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir ou si vous allaitez, assurez-vous d'en parler à votre médecin, pour que vous puissiez déterminer ensemble si RUXIENCE vous convient. Les femmes doivent éviter une grossesse et prendre des moyens de contraception efficaces durant le traitement par RUXIENCE et pendant toute l'année qui suit.

RUXIENCE est perfusé (administré goutte à goutte) par voie intraveineuse (dans une veine). Les patients ressentent très souvent des effets secondaires pendant la perfusion de rituximab. 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 une éruption cutanée accompagnée de 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 rituximab. 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 de l'angine [douleur au cœur], de 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 RUXIENCE.

Un patient atteint d'une leucémie lymphoïde chronique qui était tuberculeux a subi plusieurs réactivations sévères de la tuberculose quand il a reçu du rituximab. Si vous pensez avoir déjà eu la tuberculose, dites-le au médecin pour qu'il puisse vous examiner avec soin et déterminer si vous présentez des signes de tuberculose.

Il arrive 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 (VHB) cause une inflammation du foie qui peut se manifester 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 VHB, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).

RUXIENCE ne doit pas être utilisé chez les 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 RUXIENCE. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir un vaccin avant ou après votre traitement par RUXIENCE.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés lors de l'utilisation du rituximab dans le traitement du lymphome non hodgkinien ou de la leucémie lymphoïde chronique. 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 ou de la difficulté à penser ou à marcher, si vous faites des chutes, ou encore si vous éprouvez de la maladresse, une faiblesse d'un côté du corps, des changements d'humeur ou une perte de vision. 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 d'un déséquilibre chimique sanguin, ce qui peut être mortel. Avisez immédiatement 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 analyses de sang pour en déceler la présence, et pour détecter d'autres effets secondaires.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RUXIENCE :

Avant de commencer votre traitement, n'oubliez pas d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment (y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance 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. RUXIENCE ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments à moins que votre médecin vous ait dit que vous pouvez le faire sans danger.

Comment prendre RUXIENCE?

RUXIENCE ne se prend pas par la bouche. Il est administré avec des liquides 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.

Dose habituelle

Votre médecin vous a prescrit RUXIENCE après avoir soigneusement évalué votre état de santé. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

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

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

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

Surdose

Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de RUXIENCE, car vous ferez l'objet d'une étroite surveillance de la part de professionnels de la santé pendant la perfusion. Cependant, si vous craignez que cela se soit produit, communiquez immédiatement avec votre médecin et avec un centre antipoison.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de RUXIENCE, communiquez immédiatement avec 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 RUXIENCE a été omise, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il déterminera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RUXIENCE?

Lorsque vous recevez RUXIENCE, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec 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 RUXIENCE :

- fièvre et frissons;
- nausées, vomissements, fatigue ou faiblesse, maux de tête, éruption cutanée, 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 pression artérielle, bouffées de chaleur, étourdissements au moment de se lever, battements cardiaques rapides, douleur à la poitrine, douleur là où le lymphome non hodgkinien est situé.

Ces effets indésirables se produisent 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 sévères. Ces effets indésirables sont moins fréquents après la première perfusion.

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables en :

- ralentissant ou interrompant la perfusion de RUXIENCE et en la reprenant une fois les symptômes disparus;
- administrant un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL[®], un antihistaminique, comme BENADRYL[®], et un stéroïde qui agit contre les réactions allergiques, comme la prednisone, avant chaque perfusion de RUXIENCE. 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 RUXIENCE et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Consultez votre médecin pour obtenir des éclaircissements à ce sujet.
- Étant donné que quelques-uns des médicaments administrés avec RUXIENCE peuvent causer des étourdissements ou de la somnolence, vous devez vous assurer que quelqu'un vous ramène chez vous après chaque 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 saignement;
- destruction rapide de cellules qui entraîne parfois des problèmes de rein, de cœur ou de respiration (syndrome de lyse tumorale);
- rougeur ou ampoules sur la peau ou à l'intérieur de la bouche;
- réapparition d'une hépatite B, qui peut se manifester 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 de vision.

Si vous avez reçu RUXIENCE 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 inexpliqués ou chutes soudaines;
- 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 un médecin, une infirmière ou un pharmacien pour connaître les effets indésirables possibles du protocole de chimiothérapie CHOP, FC ou CVP.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Apparition d'une fièvre ou température supérieure à 38 °C		√	
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux		√	
Symptômes d'infection, dont : - fièvre, température de 38 °C ou plus - mal de gorge - toux - rougeur ou enflure - douleur en urinant		√	
Saignements ou bleus inhabituels		√	
Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire ou douleurs articulaires		√	
Enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant 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		√	
PEU FRÉQUENT			
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 des jambes, engourdissement ou picotements dans les pieds ou les mains		√	
Rougeur ou ampoules sur la peau ou à l'intérieur de 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 de vision, changement de l'état mental (par exemple, confusion), crises épileptiques		√	√
Symptômes de zona, dont : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour en savoir plus sur RUXIENCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca) ou encore en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 8 juillet 2020

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrRUXIENCE^{MC}
rituximab pour injection**

Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir RUXIENCE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur RUXIENCE sont disponibles.

RUXIENCE 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

RUXIENCE est associé à plusieurs effets secondaires, dont certains peuvent être sévères et même 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 sont immédiatement accessibles en cas de réaction allergique survenant durant la perfusion (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- De graves réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion de RUXIENCE.
- La réapparition d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) 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 à VHB avant d'amorcer le traitement par RUXIENCE.
- De graves infections, parfois mortelles, peuvent survenir pendant un traitement par RUXIENCE 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 RUXIENCE. Il est difficile de prévoir qui contractera une LEMP, mais cette infection est plus fréquente chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- Des réactions cutanées sévères, 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 de manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalés après le traitement par RUXIENCE.

Pourquoi utilise-t-on RUXIENCE?

- RUXIENCE (également appelé *rituximab pour injection*) est un médicament injectable utilisé pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (en association avec le méthotrexate).
- RUXIENCE, en association avec des glucocorticoïdes ou « stéroïdes », est aussi utilisé pour réduire l'inflammation associée aux cas sévères de granulomatose avec polyangéite (aussi connue sous le nom de *granulomatose de Wegener*) et de polyangéite microscopique afin d'aider à maîtriser la maladie.

Comment RUXIENCE 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 granulomatose avec polyangéite ou la polyangéite microscopique, le système immunitaire réagit anormalement et s'attaque à des tissus sains comme celui des articulations. En présence de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique, le système immunitaire peut attaquer les voies respiratoires (sinus, nez, trachée et poumons), les reins, les yeux, les nerfs et la peau.

RUXIENCE est un anticorps monoclonal. Les anticorps sont des protéines qui se fixent à d'autres protéines, appelées *antigènes*. RUXIENCE 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, RUXIENCE entraîne la mort de la cellule.

Quels sont les ingrédients de RUXIENCE?

Ingrédient médicamenteux : rituximab

Ingrédients non médicamenteux : EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection

Sous quelles formes se présente RUXIENCE?

RUXIENCE est présenté en fioles de solution stérile à usage unique. Il existe deux teneurs :

- 100 mg/10 mL (10 mg/mL)
- 500 mg/50 mL (10 mg/mL)

RUXIENCE ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au rituximab, à des protéines d'origine similaire ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de RUXIENCE, ou encore si vous avez déjà eu une infection rare du cerveau appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive* (LEMP). L'emploi de RUXIENCE n'est pas recommandé en présence d'infection sévère et évolutive. L'emploi de RUXIENCE n'est pas recommandé à moins que l'arthrite modérée ou sévère n'ait pas été maîtrisée par des médicaments appelés *anti-TNF*.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir RUXIENCE. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une mauvaise réaction à RUXIENCE ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit;
- êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- avez déjà eu des troubles cardiaques, une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- prenez d'autres médicaments (y compris ceux qui ne sont pas prescrits par un médecin), prenez ou avez déjà pris un autre médicament biologique appelé *antagoniste du TNF (anti-TNF)* ou un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), prenez un médicament pour réduire la pression artérielle, ou avez l'intention de recevoir un vaccin durant ou après votre traitement par RUXIENCE;
- avez une maladie pulmonaire préexistante, car vous risquez davantage d'avoir de la difficulté à respirer durant la perfusion de RUXIENCE;
- avez déjà eu ou avez présentement l'hépatite B;
- avez déjà souffert d'une infection chronique ou récidivante;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.

Ces renseignements vous aideront, votre médecin et vous, à décider si vous devriez prendre RUXIENCE et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

Autres mises en garde

Le rituximab n'a pas été étudié chez des femmes enceintes ni chez des femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir, ou si vous allaitez, assurez-vous d'en parler à votre médecin, pour que vous puissiez déterminer ensemble si RUXIENCE vous convient. Les femmes capables de concevoir un enfant doivent éviter une grossesse et prendre des moyens de contraception efficaces durant le traitement par RUXIENCE et pendant les 12 mois suivants.

RUXIENCE est perfusé (administré goutte à goutte) dans une veine. Certains patients ressentent des effets secondaires pendant la perfusion du rituximab. Si vous avez de la difficulté à respirer, si vous avez chaud ou frissonnez ou si vous avez de l'urticaire ou une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, dites-le immédiatement à la personne qui vous donne la perfusion.

Ces effets se produisent surtout durant la première perfusion de rituximab. 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 de l'angine, des palpitations ou une insuffisance cardiaque) ou de la difficulté à respirer, votre médecin vous surveillera de près durant votre traitement par RUXIENCE.

Les cellules qui sont tuées par RUXIENCE aident à combattre les infections. RUXIENCE ne doit pas être administré aux personnes qui présentent une infection active. Informez votre médecin si vous pensez souffrir d'une infection, même une infection bénigne comme le rhume, avant le début de la perfusion.

Avisez également votre médecin si vous souffrez d'infections multiples ou d'infections sévères.

Vous pourriez être davantage prédisposé aux infections après votre traitement par RUXIENCE. Il est très important d'informer votre médecin si vous présentez le moindre symptôme d'infection tel que fièvre, toux, mal de gorge, douleur ou sensation de brûlure en urinant, faiblesse ou malaise général.

Il arrive 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 (VHB) cause une inflammation du foie qui peut se manifester par une légère fièvre, une sensation de malaise, une fatigue, une perte d'appétit, des douleurs articulaires et abdominales 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 VHB, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).

RUXIENCE ne doit pas être utilisé chez les 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 RUXIENCE. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir un vaccin avant ou après votre traitement par RUXIENCE.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation de RUXIENCE dans le traitement de maladies auto-immunes, y compris la polyarthrite rhumatoïde. 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 ou de la difficulté à penser ou à marcher, si vous faites des chutes, ou encore si vous éprouvez de la maladresse, une faiblesse d'un côté du corps, des changements d'humeur ou une perte de vision. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de consulter un neurologue.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RUXIENCE :

Avant de commencer votre traitement, n'oubliez pas d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment (y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance 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. RUXIENCE ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments à moins que votre médecin vous ait dit que vous pouvez le faire sans danger.

Comment prendre RUXIENCE?

RUXIENCE ne se prend pas par la bouche. Il est administré avec des liquides 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.

Dose habituelle

Votre médecin vous a prescrit RUXIENCE après avoir soigneusement évalué votre état de santé. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

Des médicaments vous seront administrés avant le début de la perfusion pour prévenir ou atténuer de possibles réactions à RUXIENCE.

Polyarthrite rhumatoïde

Chaque traitement comporte deux perfusions séparées, administrées à au moins 2 semaines d'intervalle. Il est possible de répéter le traitement par RUXIENCE. Votre médecin décidera du moment approprié pour répéter le traitement par RUXIENCE, d'après les signes et les symptômes que vous présentez.

Granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique

RUXIENCE est administré par perfusion intraveineuse chaque semaine pendant 4 semaines.

Surdose

Il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de RUXIENCE, car vous ferez l'objet d'une étroite surveillance de la part de professionnels de la santé pendant la perfusion. Cependant, si vous craignez que cela se soit produit, communiquez immédiatement avec votre médecin et avec un centre antipoison.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de RUXIENCE, communiquez immédiatement avec 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 RUXIENCE a été omise, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il déterminera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RUXIENCE?

Lorsque vous recevez RUXIENCE, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables. Si vous ne vous sentez pas bien durant le traitement par RUXIENCE, dites-le le plus tôt possible à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Les effets indésirables possibles les plus fréquents sont liés à la perfusion :

- fièvre et frissons;
- nausées, vomissements, fatigue ou faiblesse, maux de tête, éruption cutanée, 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 pression artérielle, hypertension artérielle, bouffées de chaleur, étourdissements au moment de se lever, battements cardiaques rapides, douleur à la

poitrine, douleur dans la bouche ou la gorge, enflure des mains et des pieds.

Ces effets indésirables se produisent 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 sévères. Ces effets indésirables sont moins fréquents après la première perfusion.

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables en :

- ralentissant ou interrompant la perfusion de RUXIENCE et en la reprenant une fois les symptômes disparus;
- administrant un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL[®], et un antihistaminique, comme BENADRYL[®], avant chaque perfusion de RUXIENCE. 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 RUXIENCE et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Consultez votre médecin pour obtenir des éclaircissements à ce sujet.
- Étant donné que quelques-uns des médicaments administrés avec RUXIENCE peuvent causer des étourdissements ou de la somnolence, vous devez vous assurer que quelqu'un vous ramène chez vous après chaque traitement.

En plus des effets indésirables décrits ci-dessus, certaines manifestations indésirables sont particulières 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 de 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 point de perfusion, sensation de malaise, variation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, diarrhée, indigestion, crampes, étourdissements, engourdissement ou picotements, anxiété ou nervosité, toux, larmolement, yeux 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 et/ou de globules blancs. Certaines réactions sévères, mais rares, en particulier des difficultés respiratoires ou des réactions cutanées sévères 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 ou de la maladresse, font des chutes, ou encore ont des troubles de la pensée ou de la mémoire, des changements

d'humeur ou des changements de vision. Ces réactions doivent être immédiatement signalées à votre médecin.

Si vous recevez RUXIENCE en même temps qu'un autre médicament, il se peut que certains effets secondaires que vous présentez soient dus à l'autre médicament.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Apparition de fièvre ou température supérieure à 38 °C		√	
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux		√	
Symptômes d'infection, dont : - fièvre, température de 38 °C ou plus - mal de gorge - toux - rougeur ou enflure - douleur en urinant		√	
Saignements ou bleus inhabituels		√	
Éruption cutanée, 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 et jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue		√	
PEU FRÉQUENT			
Changement de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque		√	
Rougeur ou ampoules sur la peau		√	√

Faiblesse croissante d'un côté du corps, maladresse ou chutes, troubles de la pensée ou de la mémoire, changements d'humeur, changements de vision		√	
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 de vision, changement de l'état mental (par exemple, confusion), crises épileptiques		√	√
Symptômes de zona, dont : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc		√	
Problèmes rénaux, par exemple douleur dans le bas du dos ou sur le côté, enflure des pieds ou des jambes, engourdissement ou picotements dans les pieds ou les mains		√	
Rougeur ou ampoules sur la peau ou à l'intérieur de la bouche		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour en savoir plus sur RUXIENCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca) ou encore en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 8 juillet 2020