

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrGAZYVA[®]

obinutuzumab pour injection

Concentré pour solution pour perfusion

25 mg/ml

Norme reconnue

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Canada

Date d'autorisation initiale :
25 novembre 2014

Date de révision :
25 juillet 2022

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 255799

GAZYVA[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.
© 2014-2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	07/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.5 Insuffisance rénale	02/2021

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	8
4.3 Reconstitution.....	12
4.4 Administration	13
4.5 Dose omise.....	14
5 SURDOSAGE.....	14
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	15
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	21

7.1.3	Enfants	21
7.1.4	Personnes âgées	21
7.1.5	Insuffisance rénale	22
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	22
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	51
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	56
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	61
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	61
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	61
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	61
10.1	Mode d'action.....	61
10.2	Pharmacodynamie	62
10.3	Pharmacocinétique.....	62
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	66
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	66
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		66
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	66
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	67
14.1	Essais cliniques par indication	67
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	81
14.3	Immunogénicité	82
15	MICROBIOLOGIE	82
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	82
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GAZYVA (obinutuzumab) est indiqué pour le traitement :

- **de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)**
 - GAZYVA en association avec le chlorambucil est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée auparavant (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- **du lymphome folliculaire (LF)**
 - GAZYVA en association avec la bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie est indiqué dans le traitement du lymphome folliculaire qui récidive après un schéma à base de rituximab ou qui est réfractaire à un tel schéma.
 - GAZYVA, en association avec une chimiothérapie, suivi de GAZYVA en monothérapie chez les patients ayant obtenu une réponse, est indiqué dans le traitement des patients atteints du lymphome folliculaire (LF) de grade II (tumeur volumineuse > 7 cm), III ou IV n'ayant jamais été traités (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de GAZYVA chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : on n'a pas observé de différences entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 7.1 Populations particulières](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- GAZYVA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Réactions liées à la perfusion

GAZYVA peut causer des réactions graves et potentiellement mortelles, qui sont liées à la perfusion. Surveiller de près les patients durant les perfusions. Modifier l'administration intraveineuse de

GAZYVA en fonction du grade de la réaction (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions liées à la perfusion et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation du VHB, provoquant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, peut se produire chez les patients qui reçoivent des anticorps cytolytiques dirigés contre l'antigène CD20, y compris GAZYVA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactivation du virus de l'hépatite B).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP peuvent survenir au cours du traitement par GAZYVA. Devant la suspicion d'une LEMP, suspendre le traitement jusqu'à ce que le diagnostic puisse être clairement établi. Cesser l'administration de GAZYVA et envisager l'arrêt ou une réduction de la dose de toute chimiothérapie ou thérapie immunosuppressive concomitante advenant une LEMP (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Leucoencéphalopathie multifocale progressive).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un grave SLT, se manifestant entre autres par une insuffisance rénale aiguë, a été signalé chez des patients traités par GAZYVA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome de lyse tumorale).

Manifestations cardiovasculaires

Des manifestations cardiaques graves, dont l'aggravation d'une cardiopathie sous-jacente et des accidents fatals comme des infarctus du myocarde mortels, ont été rapportées lors du traitement par GAZYVA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire).

Infections

Des infections graves et potentiellement mortelles, provoquant dans certains cas la mort, ont été observées chez les patients traités par GAZYVA.

Thrombopénie

Une thrombopénie grave et mettant la vie en danger a été observée pendant le traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie. Des manifestations hémorragiques fatales ont été rapportées chez les patients traités par GAZYVA en association avec une chimiothérapie. Une relation claire entre la thrombopénie et les manifestations hémorragiques n'a pas été établie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Thrombopénie).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

GAZYVA doit être administré par perfusion intraveineuse dans une tubulure réservée à ce médicament, dans un centre doté de tous les appareils de réanimation adéquats et sous l'étroite supervision d'un médecin expérimenté. Les perfusions de GAZYVA ne doivent pas être administrées par injection rapide ou bolus intraveineux. Une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % doit être utilisée comme excipient (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : 4.3 Reconstitution).

Prophylaxie et prémédication pour le syndrome de lyse tumorale

Les patients qui affichent une forte charge tumorale, un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) ou une insuffisance rénale ($Cl_{Cr} < 70$ ml/min) sont plus exposés au risque de SLT et doivent recevoir une prophylaxie. Celle-ci doit comprendre une hydratation adéquate et l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique (p. ex. allopurinol) ou d'un autre médicament approprié, comme une urate-oxydase (p. ex. rasburicase) avant le début de la perfusion de GAZYVA, conformément aux pratiques habituelles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La prophylaxie sera répétée avant chaque perfusion subséquente, si elle est jugée nécessaire.

Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Une prémédication en vue de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) est décrite au [Tableau 1](#). Une prémédication par des corticostéroïdes est recommandée chez les patients atteints de LF et obligatoire chez les patients atteints de LLC lors de la première perfusion. Une prémédication pour les perfusions subséquentes et d'autres prémédications devraient être administrées tel que décrit ci-dessous.

Comme une hypotension peut survenir, à titre de réaction liée à la perfusion, pendant la perfusion intraveineuse de GAZYVA, il faut envisager de suspendre le traitement antihypertenseur pendant les 12 heures précédant la perfusion de GAZYVA et pendant toute la durée de celle-ci, ainsi que pendant la première heure suivant l'administration (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1 Prémédication à administrer avant la perfusion de GAZYVA pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion

Jour du cycle de traitement	Patients ayant besoin d'une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : LLC Jour 1 Jour 2	Tous les patients	Corticostéroïde i.v. ^{1,2}	Complétée au moins une heure avant la perfusion de GAZYVA.
		Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
		Antihistaminique ⁴	
LF Jour 1	Tous les patients	Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
		Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
		Antihistaminique ⁴	
Toutes les perfusions subséquentes : LLC et LF	Patients sans RP lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
	Patients ayant subi une RP (grade 1 ou 2) lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
		Antihistaminique ⁴	
	Patients ayant subi une RP de grade 3 lors de la perfusion précédente	Corticostéroïde i.v. ¹	Complétée au moins une heure avant la perfusion de GAZYVA.
		Analgésique/antipyrétique oral ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de GAZYVA.
OU Patients ayant une numération lymphocytaire > 25 x 10 ⁹ /l avant la perfusion suivante	Antihistaminique ³		

¹ 100 mg de prednisone ou de prednisolone, 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone
L'hydrocortisone est à éviter, car elle s'est avérée inefficace pour réduire l'incidence de RP.

² Lorsqu'une chimiothérapie comprenant un corticostéroïde est administrée le même jour que GAZYVA, le corticostéroïde peut être une préparation orale si son administration a lieu au moins 1 heure avant celle de GAZYVA, auquel cas une prémédication par un corticostéroïde administré par voie intraveineuse n'est pas nécessaire.

³ p. ex. 1 000 mg d'acétaminophène ou de paracétamol

⁴ p. ex. 50 mg de diphénhydramine

Prémédication pour la prophylaxie antimicrobienne

Une prophylaxie antimicrobienne durant toute la période de traitement est fortement recommandée chez les patients neutropéniques. Une prophylaxie antivirale et antifongique est également à envisager. L'administration de G-CSF est à envisager, au besoin, chez le patient neutropénique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Leucémie lymphoïde chronique (en association avec le chlorambucil^a)

Cycle 1

La dose recommandée de GAZYVA est 1 000 mg répartis sur les jours 1 et 2, et les jours 8 et 15 du premier cycle de traitement de 28 jours, comme il est illustré au [Tableau 2](#).

Il faut préparer deux sacs à perfusion pour la première dose de 100 mg pour la première perfusion (jour 1) et de 900 mg pour la deuxième perfusion (jour 2). Si la dose de 100 mg est administrée sans qu'il soit nécessaire de modifier la vitesse de perfusion ou d'interrompre la perfusion, la dose de 900 mg peut être administrée le même jour (sans délai requis) à condition que le temps nécessaire à la perfusion, le respect des conditions et la supervision d'un médecin soient assurés pendant toute la perfusion. S'il a fallu modifier la vitesse de perfusion ou interrompre la perfusion pendant l'administration des 100 premiers mg, administrer la perfusion de 900 mg le jour suivant (voir [Tableau 2](#)).

Cycle 2 à 6

La posologie recommandée de GAZYVA est de 1 000 mg administrés au jour 1 de chacun des cycles de traitement de 28 jours, comme le montre le [Tableau 2](#).

Tableau 2 Dose et vitesse de perfusion de GAZYVA chez les patients atteints de LLC

Jour du cycle de traitement		Dose de GAZYVA	Vitesse de perfusion Pour connaître les modalités de prise en charge des réactions liées à la perfusion, consulter le Tableau 4 .
Cycle 1	Jour 1	100 mg	Administrer à raison de 25 mg/h durant 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	Jour 1 (suite) ou Jour 2	900 mg	En l'absence de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à raison de 50 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à concurrence de 400 mg/h. Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer initialement à raison de 25 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h ou moins toutes les 30 minutes jusqu'à concurrence de 400 mg/h.
	Jour 8	1 000 mg	En l'absence de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente avec une vitesse de perfusion finale \geq 100 mg/h, administrer initialement à raison de 100 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à concurrence de 400 mg/h.
	Jour 15	1 000 mg	
Cycles 2 à 6	Jour 1	1 000 mg	

^a Voir ÉTUDES CLINIQUES pour en savoir davantage sur la dose de chlorambucil.

Jour du cycle de traitement	Dose de GAZYVA	Vitesse de perfusion Pour connaître les modalités de prise en charge des réactions liées à la perfusion, consulter le Tableau 4 .
		Si le patient a présenté une RP lors de la perfusion précédente, administrer à raison de 50 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à concurrence de 400 mg/h.

Lymphome folliculaire

La posologie recommandée de GAZYVA est de 1 000 mg administrés par voie intraveineuse, tel qu'indiqué au [Tableau 3](#).

Lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

Chez les patients présentant un lymphome folliculaire qui récidive après un traitement par le rituximab ou à base de rituximab ou qui est réfractaire à un tel traitement, GAZYVA doit être administré en six cycles de 28 jours en association avec la bendamustine^b. Les patients présentant un lymphome récidivant ou réfractaire au traitement qui obtiennent une réponse complète ou partielle ou dont la maladie est stable devraient continuer à recevoir GAZYVA à 1 000 mg en monothérapie une fois tous les 2 mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Lymphome folliculaire non traité auparavant

Chez les patients atteints de lymphome folliculaire non traité auparavant, GAZYVA doit être administré avec une chimiothérapie selon le schéma suivant :

- Six cycles de 28 jours en association avec la bendamustine^c ou
- Six cycles de 21 jours avec l'association CHOP, suivis de 2 autres cycles de traitement par GAZYVA en monothérapie ou
- Huit cycles de 21 jours avec l'association CVP.

Les patients non traités auparavant qui obtiennent une réponse complète ou partielle au traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie devraient continuer à recevoir GAZYVA (1 000 mg) en monothérapie comme traitement d'entretien une fois tous les 2 mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

GAZYVA doit être administré à la vitesse de perfusion habituelle au cycle 1 (voir [Tableau 3](#)). Les patients qui ne présentent pas de réactions liées à la perfusion de grade 3 ou plus au cycle 1 peuvent recevoir des perfusions de courte durée (environ 90 minutes) de GAZYVA à compter du cycle 2 (voir [Tableau 4](#)).

^b Voir ÉTUDES CLINIQUES pour en savoir davantage sur la dose de bendamustine.

^c Voir ÉTUDES CLINIQUES pour en savoir davantage sur la dose de bendamustine.

Tableau 3 Dose et vitesse de perfusion de GAZYVA chez les patients atteints de LF

Jour du cycle de traitement		Dose de GAZYVA	Vitesse de perfusion Pour connaître les modalités de prise en charge des réactions liées à la perfusion, consulter le Tableau 4 .
Cycle 1	Jour 1	1 000 mg	Administrer à 50 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	Jour 8	1 000 mg	Advenant l'absence de réaction liée à la perfusion ou la présence d'une réaction liée à la perfusion de grade 1 lors de la perfusion précédente avec une vitesse de perfusion finale ≥ 100 mg/h, les perfusions peuvent être amorcées à une vitesse de 100 mg/h et la vitesse peut être augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	Jour 15	1 000 mg	
Cycles 2 à 6 ou 2 à 8	Jour 1	1 000 mg	
Monothérapie	Tous les deux mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans	1 000 mg	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade 2 ou plus lors de la perfusion précédente, administrer à raison de 50 mg/h. La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à concurrence de 400 mg/h.

Tableau 4 Perfusion de courte durée. Dose et vitesse de perfusion de GAZYVA chez les patients atteints de LF

Jour du cycle de traitement		Dose de GAZYVA	Vitesse de perfusion Pour connaître les modalités de prise en charge des réactions liées à la perfusion, consulter le Tableau 5 .
Cycles 2 à 6 ou 2 à 8	Jour 1	1 000 mg	En l'absence de réaction liée à la perfusion de grade 3 ou plus au cycle 1 : 100 mg/h pendant 30 minutes, puis 900 mg/h pendant environ 60 minutes.
Traitement d'entretien	Tous les deux mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans	1 000 mg	En cas de réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2 dont les symptômes persistent ou de réaction liée à la perfusion de grade 3 survenue au cours de la dernière perfusion de courte durée, administrer l'obinutuzumab à la vitesse de perfusion habituelle (voir Tableau 3).

Modifications de la dose durant le traitement (toutes les indications)

Aucune réduction de la dose de GAZYVA n'est recommandée.

La marche à suivre pour la prise en charge des manifestations indésirables symptomatiques survenant durant la perfusion (réactions liées à la perfusion) se trouve au [Tableau 5](#) ci-dessous et dans la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Tableau 5 Directives de modification de la vitesse de perfusion advenant des réactions liées à la perfusion – Toutes les indications

Grade 4 (potentiellement mortelles)	Arrêter la perfusion et mettre définitivement fin au traitement.
Grade 3 (graves)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la perfusion et traiter les symptômes.<ul style="list-style-type: none">• Pour les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 3 durant la perfusion habituelle, après résolution des symptômes, reprendre la perfusion à la moitié (tout au plus) de la vitesse précédente (celle qui était utilisée quand la réaction est survenue).• Si le patient n'a pas d'autres réactions liées à la perfusion, reprendre l'augmentation du débit aux paliers et intervalles adaptés à la dose du traitement (voir Tableau 2 et Tableau 3).• Pour les patients atteints de LF présentant des réactions liées à la perfusion de grade 3 durant la perfusion de courte durée, on peut reprendre la perfusion à la moitié (tout au plus) de la vitesse précédente (celle qui était utilisée quand la réaction est survenue) jusqu'à concurrence de 400 mg/h. Si le patient peut terminer la perfusion sans autre réaction liée à la perfusion de grade 3, la perfusion suivante peut être administrée au débit habituel.• <u>Pour les patients atteints de LLC</u> qui reçoivent la dose du jour 1 du cycle 1 fractionnée sur deux jours, la vitesse de perfusion au jour 1 peut passer de nouveau à 25 mg/h après 1 heure, mais il ne faut pas l'augmenter davantage.• Si le patient présente une deuxième réaction liée à la perfusion de grade 3, arrêter la perfusion et mettre définitivement fin au traitement.
Grade 1 ou 2 (légères et modérées)	<ul style="list-style-type: none">• Ralentir la perfusion et traiter les symptômes.• Après résolution des symptômes, continuer la perfusion.• Si le patient n'a pas de réactions liées à la perfusion, reprendre l'augmentation du débit aux paliers et intervalles adaptés à la dose du traitement (voir Tableau 2, Tableau 3 et Tableau 4).<ul style="list-style-type: none">○ <u>Pour les patients atteints de LLC</u> recevant la dose du jour 1 du cycle 1 fractionnée sur deux jours, la vitesse de perfusion au jour 1 peut passer de nouveau à 25 mg/h après 1 heure, mais il ne faut pas l'augmenter davantage.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de GAZYVA chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les personnes âgées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 7.1 Populations particulières).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. GAZYVA n'a pas été évalué chez les patients qui ont une Cl_{Cr} < 30 ml/min (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de GAZYVA en présence d'une insuffisance hépatique n'ont pas été établies.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Instructions pour la dilution

GAZYVA doit être préparé par un professionnel de la santé dans des conditions d'asepsie. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour préparer GAZYVA.

Cycles 2 à 6 dans la LLC et tous les cycles dans le LF

Prélever 40 ml de concentré liquide GAZYVA de la fiole et le diluer dans un sac pour perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine contenant une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % stérile et non pyrogène.

Pour la préparation des poches pour perfusion dans la LLC, seule la dose du jour 1 du cycle 1 doit être administrée sur 2 jours

Pour éviter toute confusion entre les deux sacs pour perfusion pour la dose initiale de 1 000 mg, il est recommandé d'utiliser des sacs de tailles différentes afin de bien distinguer entre la dose de 100 mg pour le premier jour du cycle 1 et la dose de 900 mg pour le premier jour (suite) ou pour le deuxième jour du cycle 1. Pour préparer les deux sacs de perfusion, prélever 40 ml de concentré liquide GAZYVA de la fiole et en diluer 4 ml dans un sac pour perfusion de 100 ml et diluer les 36 ml restants dans un sac de 250 ml en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine contenant une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % stérile et non pyrogène. Bien étiqueter chaque sac pour perfusion.

Tableau 6 Reconstitution

Dose de GAZYVA à administrer	Volume requis de concentré liquide GAZYVA	Taille du sac pour perfusion en chlorure de polyvinyle ou polyoléfine
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Volume de la fiole : 50 ml
Volume du mélange obtenu : 40 ml
Concentration : 25 mg/ml

Ne pas utiliser d'autres diluants, tels qu'une solution de dextrose à 5 % (voir Incompatibilités).

Mélanger la solution en retournant le sac à l'envers délicatement, pour éviter la formation de mousse excessive.

Il faut inspecter visuellement les solutions pour administration parentérale avant usage afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.

Incompatibilités

Il n'y a pas d'incompatibilités entre GAZYVA et les substances suivantes, puisqu'elles ont été testées à des concentrations allant de 0,4 à 20,0 mg/ml après la dilution de GAZYVA avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % :

- sacs en chlorure de polyvinyle (PVC), en polyéthylène, en polypropylène ou en polyoléfine
- trousse à perfusion en PVC, en polyuréthane ou en polyéthylène
- filtres en ligne optionnels avec surface de contact du produit en polyéthersulfone
- robinets à trois voies en polycarbonate
- cathéters en polyétheruréthane

Ne pas agiter ni congeler le produit dilué.

Ne pas utiliser d'autres diluants, tels qu'une solution de dextrose à 5 %, car son emploi n'a pas été vérifié.

Conservation

Conserver les fioles au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. La stabilité chimique et physique du produit a été démontrée durant une exposition de 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, suivie d'une exposition de 24 heures à la température ambiante (≤ 30 °C), puis d'une perfusion d'une durée maximale de 24 heures (voir [11](#) CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Sur le plan microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée dans l'immédiat, sinon les durées et conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur; on ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées (voir [11](#) CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

4.4 Administration

Le traitement par GAZYVA doit être instauré uniquement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

4.5 Dose omise

Doses retardées ou omises

Leucémie lymphoïde chronique

Si une dose planifiée de GAZYVA a été oubliée, on doit l'administrer le plus tôt possible, sans attendre la prochaine dose programmée. Il faut respecter l'intervalle prévu entre les doses pour chaque cycle de traitement.

Lymphome folliculaire

Si une dose prévue de GAZYVA est oubliée, elle devrait être administrée le plus tôt possible; il ne faut pas l'omettre ni attendre la prochaine dose programmée.

S'il devient nécessaire de retarder le traitement en raison d'une toxicité se manifestant avant le jour 8 ou le jour 15 du cycle 1, les doses qui n'auront pas été administrées devront l'être après la disparition de la toxicité. En pareil cas, toutes les séances de perfusion ultérieures ainsi que le début du cycle 2 seront décalés pour compenser le retard dans le cycle 1.

Pendant la monothérapie, il faut maintenir le calendrier de prise d'origine pour les doses subséquentes.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été recensé au cours des études cliniques sur des humains. Dans le cadre des études cliniques sur GAZYVA, des doses de 50 mg et plus, jusqu'à concurrence de 2 000 mg par perfusion, ont été administrées. L'incidence et l'intensité des réactions indésirables signalées dans ces études ne semblaient pas être fonction de la dose.

En cas de surdosage, il faut immédiatement arrêter la perfusion ou réduire le débit et surveiller de près le patient. La nécessité de faire un suivi régulier de l'hémogramme et du risque accru d'infections durant la déplétion des lymphocytes B est à envisager.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 5 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Concentré pour solution pour perfusion 1 000 mg d'obinutuzumab/40 ml (25 mg/ml)	chlorhydrate de L-histidine, eau pour injection, L-histidine, poloxamère 188, tréhalose

GAZYVA est un liquide limpide incolore ou légèrement brunâtre offert en dose unique de 1 000 mg dans une fiole en verre de 50 ml stérile, sans agent de conservation et non pyrogène, contenant 40 ml de concentré liquide (25 mg/ml).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Le traitement par GAZYVA doit être instauré uniquement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Appareil cardiovasculaire

Des manifestations cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde fatal, dysrythmie, tachycardie, insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu, angor et accident vasculaire cérébral) sont survenues à une fréquence plus élevée chez les patients traités par GAZYVA que chez les patients du groupe témoin (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Ces manifestations peuvent se produire dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion, sont parfois mortelles et surviennent chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes. Les patients qui ont des antécédents de cardiopathie doivent être suivis de près. Il faut en outre hydrater ces patients avec modération pour éviter une surcharge liquidienne (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude concernant les effets de GAZYVA sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients qui éprouvent des symptômes liés à la perfusion doivent être avisés de ne pas conduire ni d'utiliser des machines jusqu'à la régression des symptômes.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie, une hypocalcémie, une hyperuricémie ou une hyperphosphatémie, compatibles avec un syndrome de lyse tumorale, peuvent survenir entre 12 et 24 heures après la première perfusion de GAZYVA. Les patients affichant une forte charge tumorale, un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) ou une insuffisance rénale ($Cl_{Cr} < 70$ ml/min) sont plus exposés au risque de syndrome de lyse tumorale et doivent recevoir une prophylaxie. Celle-ci doit comprendre une hydratation adéquate et l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique (p. ex. allopurinol) ou d'un autre médicament approprié, comme une urate oxydase (p. ex. rasburicase) à compter de 12 à 24 heures avant la perfusion de GAZYVA, conformément à la pratique standard (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il y a lieu de surveiller étroitement tous les patients jugés à risque, en portant une attention spéciale à la fonction rénale et aux valeurs de potassium et d'acide urique, durant les premiers jours de traitement. On suivra toute autre recommandation relative aux pratiques habituelles. La prise en charge d'un syndrome de lyse tumorale comprend la correction des anomalies électrolytiques, un suivi de la fonction rénale et de l'équilibre hydrique et des soins de soutien, avec dialyse au besoin.

Appareil digestif

Des cas graves de perforation gastro-intestinale ont été signalés chez les patients recevant GAZYVA, principalement chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Système sanguin

Anomalies de la coagulation, notamment coagulation intravasculaire disséminée (CID)

Une coagulation intravasculaire disséminée (CID) a été signalée chez des patients recevant GAZYVA pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome folliculaire. Dans la majorité des cas, les manifestations comprenaient des changements subcliniques (asymptomatiques) dans les plaquettes et les paramètres de coagulation en laboratoire à la suite de la première perfusion. Dans certains cas, les manifestations étaient associées à des réactions liées à la perfusion et/ou au syndrome de lyse tumorale. Des anomalies de la coagulation graves et/ou mortelles, y compris des cas de CID, sont survenues pendant le traitement par GAZYVA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Neutropénie

Une neutropénie grave et menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4) est survenue chez plus d'un tiers des patients sous GAZYVA (qui avaient un nombre de neutrophiles normal au départ). Des cas de neutropénie fébrile, d'aggravation d'une neutropénie existante et de neutropénie prolongée (durant plus de 28 jours) ou d'apparition tardive (se manifestant au moins 28 jours après la fin du traitement) ont également été observés.

Il y a lieu d'exercer une surveillance étroite avec bilan de laboratoire périodique jusqu'à disparition de la neutropénie chez les patients recevant GAZYVA. Le cas échéant, l'administration de facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) est à envisager au besoin. En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, il faut envisager de retarder l'administration du médicament. Il est fortement recommandé d'administrer aux patients neutropéniques une prophylaxie antimicrobienne (le cas échéant). Une prophylaxie antivirale et antifongique est également à envisager.

Thrombopénie

Une thrombopénie grave et mettant la vie en danger peut survenir pendant le traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie. Des manifestations hémorragiques fatales ont été rapportées chez des patients atteints de LNH et de LLC recevant un traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie, y compris au cours du premier cycle. Une relation claire entre la thrombopénie et les manifestations hémorragiques n'a pas été établie.

Pour tous les patients, surveiller fréquemment l'apparition éventuelle d'une thrombopénie et de manifestations hémorragiques, surtout pendant le premier cycle. En présence d'une thrombopénie grave ou menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4), procéder à une numération plaquettaire plus fréquemment jusqu'à ce que le nombre de thrombocytes se soit normalisé et envisager de retarder les doses suivantes de GAZYVA et de chimiothérapie ou de réduire la dose de chimiothérapie. La transfusion de produits sanguins, en l'occurrence de plaquettes, pourra s'avérer nécessaire. Envisager l'arrêt de tout médicament concomitant susceptible d'accroître le risque de saignement (antiplaquettaires, anticoagulants), en particulier durant le premier cycle.

Déplétion des cellules B

De par le mode d'action de GAZYVA, une déplétion des lymphocytes B provoquée par l'anticorps anti-CD20 est à anticiper durant le traitement. La majorité des patients atteints de LLC et de LNH qui ont été

soumis à une numération lymphocytaire B (40/44 dans la LLC et 732/743 dans le LNH) affichaient une déplétion en cellules B périphériques à la dernière dose de GAZYVA.

Systeme immunitaire

Anticorps anti-obinutuzumab

La formation d'anticorps anti-obinutuzumab est possible pendant un traitement par GAZYVA. On n'a pas décelé de conséquences cliniques ou pharmacocinétiques de la présence de ces anticorps.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), provoquant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, peut se produire chez des patients traités par des anticorps anti-CD20 comme GAZYVA. Une réactivation du VHB a été signalée chez des patients porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs+) et chez des patients AgHBs négatifs, mais positifs pour l'anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du VHB (Ac anti-HBc). Une réactivation est également apparue chez des patients qui se sont rétablis d'une hépatite B (AgHBs-, Ac anti-HBc+ et Ac anti-HBs+).

Une réactivation du VHB est définie comme une augmentation abrupte de la réplication virale se manifestant par une hausse rapide du taux d'ADN viral ou la détection d'AgHBs chez un patient préalablement AgHBs- et Ac anti-HBc+. Une réactivation de la réplication du VHB entraîne souvent une hépatite, c'est-à-dire une élévation des transaminases et, dans les cas graves, une augmentation de la bilirubinémie, une insuffisance hépatique et la mort.

Il faut toujours vérifier la présence d'une infection par le VHB en mesurant le taux d'AgHBs et d'Ac anti-HBc avant de commencer à administrer GAZYVA. Les patients présentant une infection active par le VHB ne doivent pas être traités par GAZYVA. Les patients ayant des résultats sérologiques positifs pour le virus de l'hépatite B (AgHBs+ [quelle que soit la sérologie pour les anticorps] ou qui sont AgHBs- mais Ac anti-HBc+) devraient consulter des médecins spécialisés dans le traitement de l'hépatite B concernant la surveillance et l'administration éventuelle d'un traitement antiviral.

Surveiller les patients qui montrent des signes d'infection par le VHB présente ou passée à la recherche d'indices cliniques et biochimiques d'hépatite ou de réactivation du virus durant le traitement par GAZYVA et pendant plusieurs mois par la suite. Une réactivation du VHB a été rapportée pour d'autres anticorps cytolytiques dirigés contre l'antigène CD20 après la fin du traitement.

Advenant une réactivation du VHB pendant un traitement par GAZYVA, arrêter immédiatement les perfusions et toute autre chimiothérapie concomitante et instaurer le traitement qui convient. La réadministration de GAZYVA après résolution d'une hépatite B réactivée est à discuter avec les médecins spécialisés dans la prise en charge de l'hépatite B. Les données concernant l'innocuité de la reprise de GAZYVA en présence d'une réactivation du VHB sont insuffisantes.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiates (p. ex. anaphylaxie) et retardées (p. ex. maladie sérique) ont été signalées durant un traitement par GAZYVA. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée pendant ou après une perfusion (p. ex. symptômes survenant typiquement après une exposition antérieure et très rarement lors de la première perfusion), il faut arrêter la perfusion et mettre

définitivement fin au traitement. Une hypersensibilité connue à GAZYVA est une contre-indication au traitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Sur le plan clinique, l'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une réaction liée à la perfusion.

Immunisation

L'innocuité d'une immunisation par des vaccins à virus vivants ou atténués après un traitement par GAZYVA n'a pas été étudiée. L'inoculation de vaccins à virus vivants est déconseillée pendant le traitement et tant qu'il y a déplétion en cellules B. Le traitement par GAZYVA après la vaccination ne doit être amorcé qu'une fois atteints les titres en anticorps protecteurs.

Exposition *in utero* à GAZYVA et immunisation des nouveau-nés avec des vaccins à virus vivants : Vu le risque de déplétion des lymphocytes B chez les nouveau-nés ayant été exposés *in utero* à GAZYVA, il y a lieu de discuter avec le fournisseur de soins de l'enfant de l'innocuité des vaccins à virus vivants et du moment de la vaccination. Il faut envisager de retarder l'immunisation à l'aide de vaccins à virus vivants chez les nouveau-nés de mères qui ont été exposées à GAZYVA pendant leur grossesse, jusqu'à ce que la numération lymphocytaire B de l'enfant soit dans les limites de la normale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

Infections

Des infections bactériennes et fongiques sévères et mortelles, ainsi que des infections virales nouvelles ou réactivées peuvent survenir au cours du traitement par GAZYVA et après la fin du traitement. Lorsque GAZYVA est administré en association avec une chimiothérapie puis en monothérapie, le risque d'infection est élevé, particulièrement au cours de la phase de monothérapie et après le traitement. Dans le cadre des études portant sur le LF, une incidence élevée d'infections a été observée au cours de toutes les phases des études, y compris pendant le suivi, l'incidence étant maximale au cours du traitement d'entretien. L'incidence d'infections graves, potentiellement mortelles et mortelles (grades 3 à 5) a été plus élevée chez les patients ayant reçu GAZYVA plus la bendamustine que chez ceux ayant reçu GAZYVA plus le protocole CHOP ou CVP, y compris pendant la phase de monothérapie et après la fin du traitement. GAZYVA ne doit pas être administré en présence d'une infection active; la prudence s'impose quand on envisage de traiter des patients qui ont des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques.

Réactions liées à la perfusion

GAZYVA peut causer des réactions liées à la perfusion graves et potentiellement mortelles, y compris une anaphylaxie. Les réactions liées à la perfusion sont les réactions indésirables les plus fréquentes chez les patients recevant GAZYVA, survenant la plupart du temps au cours de la perfusion de la première dose de 1 000 mg. Les symptômes les plus souvent rapportés sont les suivants : nausées, fatigue, gêne thoracique, dyspnée, étourdissements, vomissements, diarrhée, constipation, éruption cutanée, hypertension, hypotension, bouffées congestives, céphalées, pyrexie, et frissons (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). De graves réactions liées à la perfusion, notamment des manifestations respiratoires et cardiaques comme des bronchospasmes, une irritation du larynx et de la gorge, une respiration sifflante, un œdème laryngé, une fibrillation auriculaire et des réactions anaphylactiques, ont été signalées chez des patients traités par GAZYVA. En cas de symptômes, administrer le traitement qui convient et arrêter ou ralentir la perfusion (voir le Tableau 2, le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5 sous 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le risque de grave réaction liée à la perfusion pourrait être accru en présence d'une forte charge tumorale, c'est-à-dire d'un nombre élevé de lymphocytes circulants dans les cas de LLC ($> 25 \times 10^9/l$). Le

fractionnement de la dose initiale sur deux jours et une prémédication peuvent atténuer les réactions liées à la perfusion. Chez les patients chez qui on a appliqué les mesures combinées pour la prévention des réactions liées à la perfusion (corticostéroïdes, analgésique/antihistaminique par voie orale, omission de l'antihypertenseur le matin de la première perfusion, perfusion des 100 premiers mg à une vitesse de 25 mg/h, et dose du jour 1, cycle 1 administrée sur deux jours, tel qu'il est décrit sous [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), on a observé une incidence réduite des réactions liées à la perfusion de tout grade. Les taux des réactions de grade 3 ou 4 (qui étaient fondés sur des nombres relativement petits de patients) étaient similaires avant et après l'application des mesures de précaution. Il faut prendre les mesures de précautions utilisées pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Tableau 2](#), [Tableau 3](#), [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)). L'incidence et la gravité des réactions liées à la perfusion ont considérablement diminué après la perfusion de la première dose de 1 000 mg, aucune réaction liée à la perfusion de grades 3 à 5 n'ayant été signalée; la plupart des patients n'ont présenté aucune réaction liée à la perfusion au cours des administrations subséquentes de GAZYVA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Advenant des réactions de grade 3, interrompre ou arrêter de façon définitive l'administration de GAZYVA; dans le cas des réactions de grade 4, arrêter de façon définitive l'administration de GAZYVA (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) : [Tableau 5](#)). Mettre fin au traitement dans les circonstances suivantes :

- symptômes respiratoires aigus menaçant le pronostic vital;
- réaction liée à la perfusion de grade 4 (mettant en jeu la vie du patient);
- réapparition d'une réaction liée à la perfusion de grade 3 (prolongée ou récidivante) après la reprise de la première perfusion ou au cours d'une perfusion subséquente.

Les patients qui ont des troubles cardiaques ou pulmonaires préexistants doivent être surveillés de près durant toute la perfusion et la période suivant immédiatement la perfusion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une hypotension pouvant survenir au cours des perfusions intraveineuses, le retrait des médicaments antihypertenseurs 12 heures avant chaque perfusion de GAZYVA, durant la perfusion et pendant l'heure qui suit est à envisager. Chez les patients à risque de crise hypertensive, il faut soulever les bienfaits et les dangers de l'arrêt du traitement antihypertenseur.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Une LEMP a été observée chez des patients traités par GAZYVA. Une infection par le virus JC entraînant une LEMP, dont l'issue peut être fatale, a été observée chez les patients traités par GAZYVA. Le diagnostic de LEMP est à envisager advenant de nouvelles manifestations neurologiques ou des modifications à des manifestations neurologiques déjà présentes. Les symptômes de la LEMP sont non spécifiques et peuvent varier; ils comprennent entre autres une faiblesse musculaire, une paralysie, des anomalies sensorielles, des symptômes cérébelleux et des anomalies du champ visuel. Une évaluation de la LEMP englobe notamment une consultation en neurologie, un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire (recherche de l'ADN du virus JC dans le LCR). Le traitement par GAZYVA sera interrompu durant l'exploration d'une LEMP potentielle. Advenant une LEMP, cesser d'administrer GAZYVA et envisager l'arrêt ou une réduction de la dose de toute chimiothérapie ou thérapie immunosuppressive concomitante.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant qu'elles reçoivent GAZYVA et les 18 mois qui suivent la fin du traitement (voir 7.1.1 Femmes enceintes et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE : 10.3 Pharmacocinétique).

- **Fertilité**

Aucune étude animale spécifique n'a été effectuée afin d'évaluer l'effet de l'obinutuzumab sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé au cours des études de toxicité chronique chez le singe cynomolgus.

- **Risque tératogène**

Une étude poussée de toxicité sur le développement prénatal et postnatal a été réalisée sur des guenons cynomolgus gravides. Les animaux ont reçu des doses intraveineuses hebdomadaires d'obinutuzumab durant la gestation (période d'organogenèse; du jour 20 après l'accouplement jusqu'à la mise bas). Aucun effet tératogène n'a été observé chez les petits, mais une déplétion complète des cellules B a été observée au jour 28 après la mise bas. L'exposition de la progéniture au jour 28 après la mise bas suggère que l'obinutuzumab traverse la barrière placentaire. Les concentrations dans le sérum des petits au jour 28 postpartum étaient du même ordre que les concentrations sériques de la mère, tandis que les concentrations dans le lait le même jour étaient très faibles (moins de 0,5 % des taux sériques maternels correspondants), ce qui porte à croire que l'exposition des petits a dû survenir *in utero*. Le nombre de cellules B s'est normalisé, et la fonction immunitaire était rétablie six mois après la mise bas.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de GAZYVA chez la femme enceinte n'a pas été étudié. Une étude de reproduction menée sur le singe cynomolgus (macaque crabier) n'a pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ni d'effets tératogènes, mais le traitement a entraîné une déplétion complète des lymphocytes B chez les petits. Le nombre de cellules B s'est normalisé, et la fonction immunitaire s'est rétablie dans les six mois suivant la naissance (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). En outre, la concentration de GAZYVA dans le sérum des petits était semblable à celle de la mère le 28^e jour après la mise bas, tandis que la concentration dans le lait le même jour était très basse, ce qui porte à croire que GAZYVA traverse la barrière placentaire.

GAZYVA est à éviter durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur le risque pour le fœtus. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant qu'elles reçoivent GAZYVA et les 18 mois qui suivent la fin du traitement (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE : 10.3 Pharmacocinétique).

Vu le risque de déplétion des lymphocytes B chez les nouveau-nés après une exposition *in utero* à GAZYVA, il faut surveiller les nouveau-nés et envisager de retarder l'immunisation à l'aide de vaccins à virus vivants jusqu'à ce que la numération lymphocytaire B de l'enfant soit dans les limites de la normale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunisation).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Comme les IgG humaines passent dans le lait maternel et qu'on ignore le risque d'absorption et d'effets délétères chez le nourrisson, il faut aviser les femmes de cesser l'allaitement durant un traitement par GAZYVA et les 18 mois qui suivent la dernière dose de GAZYVA (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE : 10.3 Pharmacocinétique). Des études animales ont montré que GAZYVA passe dans le lait maternel (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Leucémie lymphoïde chronique

Dans le cadre de l'étude BO21004 sur la LLC non traitée auparavant, 79 % des patients (526/663) avaient 65 ans et plus; 46 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique recevant GAZYVA (156/336) en association avec le chlorambucil avaient au moins 75 ans (l'âge médian était de 74 ans). L'incidence de manifestations indésirables graves était plus élevée chez les patients de 75 ans et plus que chez les moins de 75 ans (respectivement 46 et 33 %), de même que l'incidence de manifestations mortelles (respectivement 7 et 2 %). Les différences d'efficacité entre les patients de 75 ans et plus et ceux de moins de 75 ans n'étaient pas significatives (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Lymphome non hodgkinien

Dans le cadre de l'étude GAO4753g sur le lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) récidivant ou réfractaire, 43 % (87/204) des patients traités par GAZYVA en association avec la bendamustine avaient au moins 65 ans. Chez les patients de 65 ans et plus, il y a eu une plus forte incidence de manifestations indésirables graves (55 % vs 30 %), de manifestations indésirables mortelles (10 % vs 5 %) et de manifestations indésirables ayant donné lieu au retrait de l'étude (26 % vs 12 %) comparativement aux patients plus jeunes traités par GAZYVA et la bendamustine.

Une analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 24,1 mois. Quarante-quatre pour cent (89/204) des patients traités par GAZYVA en association avec la bendamustine avaient au moins 65 ans. Chez les patients de 65 ans et plus, il y a eu une plus forte incidence de manifestations indésirables graves (55 % vs 37 %), de manifestations indésirables ayant une issue fatale (14 % vs 7 %) et de manifestations indésirables menant à l'abandon du traitement à l'étude (28 % vs 14 %) comparativement aux patients plus jeunes (âge < 65 ans) traités par GAZYVA et la bendamustine.

Les réactions indésirables graves les plus courantes chez les patients âgés ≥ 65 ans étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile, la pyrexie, la pneumonie, la sepsie et les réactions liées à la perfusion. Il n'y a pas eu de différence significative sur le plan clinique quant aux résultats en matière d'efficacité entre les groupes d'âge lors de l'étude GAO4753g.

Parmi les 698 patients atteints de LNHi ayant reçu GAZYVA plus une chimiothérapie comme traitement de première intention dans le cadre de l'étude BO21223, 33 % étaient âgés de 65 ans et plus et 7 % étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence des manifestations indésirables graves était de 63 %, celle des manifestations indésirables mortelles était de 10 % et celle

des manifestations indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement était de 27 %, alors que chez les patients âgés de moins de 65 ans, l'incidence des manifestations indésirables graves était de 43 %, celle des manifestations indésirables mortelles était de 3 % et celle des manifestations indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement était de 13 %. Aucune différence significative sur le plan clinique quant aux résultats en matière d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes lors de l'étude BO21223.

7.1.5 Insuffisance rénale

Leucémie lymphoïde chronique

Dans l'étude pivot sur la LLC, 27 % (90/336) des patients recevant GAZYVA en association avec le chlorambucil avaient une insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} < 50$ ml/min). L'incidence de manifestations indésirables graves ou mortelles était plus élevée chez ces patients que chez ceux ayant une $Cl_{Cr} \geq 50$ ml/min. L'incidence de manifestations indésirables graves et de manifestations mortelles était respectivement de 49 % et 7 % en présence d'une insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} < 50$ ml/min) et de 35 % et 4 % en présence d'une $Cl_{Cr} \geq 50$ ml/min (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Aucune différence significative n'a été observée dans l'efficacité entre les patients ayant une $Cl_{Cr} < 50$ ml/min et ceux dont la Cl_{Cr} était ≥ 50 ml/min. Les patients ayant une $Cl_{Cr} < 30$ ml/min étaient exclus de l'étude (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Lymphome non hodgkinien

Dans les études pivots sur le LNHi, 8 % des patients (GAO4753g : 14/204) et 5 % des patients (BO21223 : 35/698) avaient une insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} < 50$ ml/min). Ces patients ont subi plus de manifestations indésirables graves, de manifestations indésirables de grade 3 à 5 et de manifestations indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement (participants à l'étude BO21223 seulement) que les patients ayant une $Cl_{Cr} \geq 50$ ml/min (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les patients ayant une $Cl_{Cr} < 40$ ml/min étaient exclus de l'étude (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Leucémie lymphoïde chronique

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 10 %) au cours de l'essai clinique BO21004/CLL11 (volet 2) étaient les suivants : réactions liées à la perfusion, neutropénie, thrombopénie et diarrhée. Les réactions liées à la perfusion représentaient la manifestation indésirable grave la plus fréquente (≥ 5 %) parmi les patients traités par GAZYVA plus le chlorambucil durant l'essai clinique BO21004/CLL11 (volet 2). On n'a observé aucune réaction mortelle liée à la perfusion dans l'étude BO21004/CLL11.

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Les données sur l'innocuité présentées sur le LNHi récidivant ou réfractaire sont tirées de l'analyse primaire de l'étude GAO4753g, au cours de laquelle GAZYVA était administré en association avec la bendamustine en traitement d'induction suivi de GAZYVA en monothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) observés chez les patients atteints de LNHi dans l'étude GAO4753g

étaient les réactions liées à la perfusion, la neutropénie, la toux, la constipation, la pyrexie, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'arthralgie, la sinusite et l'asthénie. Les manifestations indésirables graves les plus souvent observées ($\geq 2\%$) chez des patients traités par GAZYVA en association avec la bendamustine dans l'étude GAO4753g étaient la neutropénie fébrile, la neutropénie, la sepsie, les réactions liées à la perfusion, la pyrexie, la pneumonie et la thrombopénie.

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, les effets indésirables au médicament les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) observés chez les patients atteints de LNHi, en plus de ceux notés dans l'analyse primaire, étaient la thrombopénie, l'anémie, les nausées, la diarrhée, les vomissements, la fatigue, les frissons, la bronchite, l'infection des voies urinaires, la rhinopharyngite, la diminution de l'appétit, la douleur aux extrémités, l'insomnie, les céphalées, la dyspnée, l'éruption cutanée, le prurit et l'hypotension. Les manifestations indésirables graves les plus souvent observées ($\geq 2\%$) chez des patients traités par GAZYVA en association avec la bendamustine dans l'étude GAO4753g étaient les mêmes que celles notées dans l'analyse primaire.

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Les données sur l'innocuité présentées sur le LNHi non traité auparavant sont tirées de l'étude BO21223, au cours de laquelle les patients ont reçu GAZYVA ou le rituximab en association avec une chimiothérapie, suivi de GAZYVA ou du rituximab en monothérapie, chez les patients ayant répondu au traitement, tous les deux mois jusqu'à ce que la maladie progresse ou pour une période maximale de deux ans. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement (incidence $\geq 10\%$) observés dans le groupe GAZYVA de l'étude BO21223 étaient les suivantes : réactions liées à la perfusion, neutropénie, nausées, fatigue, pyrexie, constipation, vomissements, frissons, alopecie, diarrhée, dyspnée, leucopénie, thrombopénie et céphalées. Les manifestations indésirables graves les plus souvent observées ($\geq 2\%$) chez les patients traités par GAZYVA plus une chimiothérapie dans l'étude BO21223 étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile, la pyrexie, la pneumonie, la sepsie et les réactions liées à la perfusion.

Pour de plus amples renseignements sur les effets indésirables importants, voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Leucémie lymphoïde chronique

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés durant le traitement et la période de suivi de l'essai clinique pivot BO21004/CLL11, dans lequel l'association GAZYVA plus chlorambucil a été comparée au chlorambucil seul (volet 1a) ou à l'association du rituximab et du chlorambucil (volet 2).

Les manifestations indésirables qui sont survenues chez au moins 1 % des patients recevant GAZYVA plus le chlorambucil sont résumées au [Tableau 8](#) (volet 1a de l'étude BO21004/CLL11) et au [Tableau 9](#) (volet 2 de l'étude BO21004/CLL11).

Tableau 8 Manifestations indésirables survenues chez au moins 1 % des patients recevant GAZYVA plus le chlorambucil (étude BO21004/CLL11, volet 1a)¹

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie	21 (18)	98 (41)	18 (16)	84 (35)
Thrombopénie	9 (8)	37 (15)	5 (4)	27 (11)
Anémie	12 (10)	30 (12)	5 (4)	11 (5)
Leucopénie	–	17 (7)	–	13 (5)
Neutropénie fébrile	5 (4)	6 (2)	5 (4)	4 (2)
Hématotoxicité	–	3 (1)	–	3 (1)
Lymphopénie	–	3 (1)	–	–
Pancytopénie	–	3 (1)	–	–
Troubles cardiaques				
Insuffisance cardiaque	3 (3)	4 (2)	2 (2)	3 (1)
Infarctus du myocarde	2 (2)	4 (2)	2 (2)	3 (1)
Fibrillation auriculaire	–	5 (2)	–	–
Insuffisance cardiaque congestive	–	3 (1)	–	–
Troubles auditifs et labyrinthiques				
Vertige	3 (3)	3 (1)	–	–
Troubles gastro-intestinaux				

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241
Nausées	29 (25)	32 (13)	–	–
Diarrhée	13 (11)	25 (10)	1 (< 1)	6 (2)
Constipation	12 (10)	17 (7)	–	–
Vomissements	14 (12)	13 (5)	–	–
Douleur abdominale	6 (5)	11 (5)	–	–
Douleur abdominale haute	5 (4)	8 (3)	–	–
Dyspepsie	4 (3)	6 (2)	–	–
Stomatite	2 (2)	5 (2)	–	–
Sécheresse de la bouche	–	4 (2)	–	–
Hémorroïdes	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Pyrexie	8 (7)	25 (10)	–	–
Fatigue	12 (10)	17 (7)	–	3 (1)
Asthénie	8 (7)	18 (7)	–	–
Œdème périphérique	4 (3)	7 (3)	–	–
Douleur thoracique	2 (2)	7 (3)	–	–
Frissons	–	4 (2)	–	–
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	8 (7)	17 (7)	–	–
Infection des voies urinaires	3 (3)	15 (6)	1 (< 1)	4 (2)
Pneumonie	4 (3)	12 (5)	4 (3)	8 (3)
Bronchite	8 (7)	11 (5)	–	–
Herpès buccal	1 (< 1)	9 (4)	–	–
Infection des voies respiratoires	4 (3)	8 (3)	–	–
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (4)	5 (2)	–	–
Rhinite	1 (< 1)	5 (2)	–	–
Pharyngite	–	5 (2)	–	–
Herpès	3 (3)	4 (2)	–	–
Zona	1 (< 1)	4 (2)	–	–
Infection des voies respiratoires inférieures	1 (< 1)	4 (2)	–	–
Cystite	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Sepsie neutropénique	–	3 (1)	–	3 (1)

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion	–	166 (69)	–	51 (21)
Excoriation	–	3 (1)	–	–
Investigations				
Baisse du nombre de leucocytes	1 (< 1)	5 (2)	–	5 (2)
Baisse du nombre de neutrophiles	–	5 (2)	–	5 (2)
Gain pondéral	–	5 (2)	–	–
Hausse du taux d'alanine-aminotransférase	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Perte pondérale	3 (3)	3 (1)	–	–
Baisse du nombre de plaquettes	2 (2)	3 (1)	–	–
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Syndrome de lyse tumorale	1 (< 1)	10 (4)	–	4 (2)
Diminution de l'appétit	9 (8)	8 (3)	–	–
Hyperuricémie	–	8 (3)	–	–
Hyperkaliémie	2 (2)	5 (2)	–	–
Hyperglycémie	–	4 (2)	–	4 (2)
Déshydratation	–	3 (1)	–	–
Hypocalcémie	–	3 (1)	–	–
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	2 (2)	12 (5)	–	–
Arthralgie	3 (3)	11 (5)	–	–
Douleur aux extrémités	3 (3)	7 (3)	–	–
Douleur musculosquelettique	2 (2)	6 (2)	–	–
Douleur thoracique musculosquelettique	–	6 (2)	–	–
Douleur osseuse	–	4 (2)	–	–
Spasmes musculaires	2 (2)	3 (1)	–	–
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)				
Carcinome épidermoïde de la peau	–	5 (2)	–	3 (1)

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241
Carcinome basocellulaire	–	3 (1)	–	–
Troubles neurologiques				
Céphalées	8 (7)	18 (7)	–	–
Étourdissements	5 (4)	10 (4)	–	–
Dysgueusie	3 (3)	6 (2)	–	–
Paresthésie	2 (2)	3 (1)	–	–
Accident vasculaire cérébral	–	3 (1)	–	3 (1)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	5 (4)	9 (4)	–	–
Anxiété	–	3 (1)	–	–
Instabilité psychomotrice	–	3 (1)	–	–
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	8 (7)	23 (10)	–	–
Épistaxis	2 (2)	6 (2)	–	–
Dyspnée	8 (7)	5 (2)	–	–
Bronchite chronique	1 (< 1)	4 (2)	–	–
Douleur oropharyngée	4 (3)	3 (1)	–	–
Dysphonie	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Épanchement pleural	–	3 (1)	–	–
Troubles rénaux et urinaires				
Dysurie	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	5 (4)	9 (4)	–	–
Éruption cutanée	3 (3)	8 (3)	–	–
Alopécie	–	5 (2)	–	–
Sécheresse de la peau	1 (< 1)	3 (1)	–	–
Troubles vasculaires				
Hypertension	2 (2)	9 (4)	2 (2)	4 (2)
Hypotension	–	3 (1)	–	–

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241	Chlorambucil n = 116	GAZYVA + chlorambucil n = 241

¹ De tout grade ou de grades 3–5

² NCI-CTCAE version 4.0

Tableau 9 Manifestations indésirables survenues chez au moins 1 % des patients recevant GAZYVA plus le chlorambucil (étude BO21004/CLL11, volet 2)¹

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie	103 (32)	128 (38)	91 (28)	111 (33)
Thrombopénie	21 (7)	48 (14)	10 (3)	35 (10)
Anémie	35 (11)	37 (11)	12 (4)	14 (4)
Leucopénie	6 (2)	21 (6)	3 (< 1)	15 (4)
Neutropénie fébrile	4 (1)	10 (3)	4 (1)	8 (2)
Hématotoxicité	1 (< 1)	5 (1)	-	5 (1)
Troubles cardiaques				
Insuffisance cardiaque	3 (< 1)	5 (1)	-	-
Fibrillation auriculaire	2 (< 1)	5 (1)	-	-
Tachycardie	2 (< 1)	4 (1)	-	-
Infarctus du myocarde	-	4 (1)	-	-
Troubles auditifs et labyrinthiques				
Vertige	7 (2)	5 (1)	-	-
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	42 (13)	40 (12)	-	-
Diarrhée	24 (7)	34 (10)	1 (< 1)	7 (2)
Constipation	16 (5)	28 (8)	-	-
Vomissements	22 (7)	19 (6)	-	-
Douleur abdominale	10 (3)	14 (4)	-	-
Douleur abdominale haute	6 (2)	9 (3)	-	-
Dyspepsie	8 (2)	7 (2)	-	-
Stomatite	7 (2)	6 (2)	-	-
Hémorroïdes	2 (< 1)	5 (1)	-	-
Sécheresse de la bouche	-	5 (1)	-	-
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Pyrexie	24 (7)	29 (9)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336
Fatigue	30 (9)	27 (8)	-	-
Asthénie	25 (8)	23 (7)	-	-
Œdème périphérique	17 (5)	11 (3)	-	-
Douleur thoracique	9 (3)	8 (2)	-	-
Frissons	5 (2)	5 (1)	-	-
Douleur	3 (< 1)	4 (1)	-	-
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	10 (3)	19 (6)	-	-
Infection des voies urinaires	5 (2)	18 (5)	2 (< 1)	5 (1)
Pneumonie	20 (6)	17 (5)	17 (5)	13 (4)
Bronchite	16 (5)	12 (4)	-	-
Herpès buccal	5 (2)	11 (3)	-	-
Infection des voies respiratoires	7 (2)	9 (3)	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (5)	8 (2)	-	-
Rhinite	5 (2)	6 (2)	-	-
Herpès	3 (< 1)	7 (2)	-	-
Zona	5 (2)	4 (1)	-	-
Infection	4 (1)	4 (1)	-	-
Infection des voies respiratoires inférieures	3 (< 1)	5 (1)	-	-
Pharyngite	3 (< 1)	5 (1)	-	-
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion	121 (38)	221 (66)	12 (4)	67 (20)
Chute	5 (2)	6 (2)	-	-
Excoriation	-	4 (1)	-	-
Investigations				
Baisse du nombre de neutrophiles	2 (< 1)	5 (1)	2 (< 1)	5 (1)
Baisse du nombre de leucocytes	1 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)	5 (1)
Gain pondéral	-	5 (1)	-	-
Perte pondérale	6 (2)	4 (1)	-	-
Hausse du taux d'alanine- aminotransférase	2 (< 1)	4 (1)	-	-
Baisse du nombre de plaquettes	1 (< 1)	4 (1)	-	-
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	9 (3)	10 (3)	-	-
Hyperuricémie	2 (< 1)	8 (2)	-	-
Hyperkaliémie	3 (< 1)	6 (2)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%) ²		Grades 3–5 n (%) ²	
	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336	Rituximab + chlorambucil n = 321	GAZYVA + chlorambucil n = 336
Hyperglycémie	3 (< 1)	5 (1)	2 (< 1)	4 (1)
Hypocalcémie	-	5 (1)	-	-
Déshydratation	-	4 (1)	-	-
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	9 (3)	16 (5)	-	-
Arthralgie	8 (2)	16 (5)	-	-
Douleur aux extrémités	7 (2)	7 (2)	-	-
Douleur musculosquelettique	3 (< 1)	7 (2)	-	-
Douleur thoracique musculosquelettique	1 (< 1)	7 (2)	-	-
Douleur osseuse	5 (2)	5 (1)	-	-
Troubles du système nerveux				
Céphalées	18 (6)	21 (6)	-	-
Étourdissements	8 (2)	12 (4)	-	-
Dysgueusie	2 (< 1)	6 (2)	-	-
Paresthésie	1 (< 1)	5 (1)	-	-
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)				
Carcinome épidermoïde de la peau	3 (< 1)	5 (1)	-	-
Carcinome basocellulaire	1 (< 1)	4 (1)	-	-
Troubles psychiatriques				
Insomnie	9 (3)	12 (4)	-	-
Anxiété	4 (1)	4 (1)	-	-
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	1 (< 1)	4 (1)	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	19 (6)	25 (7)	-	-
Dyspnée	13 (4)	9 (3)	-	-
Épistaxis	5 (2)	8 (2)	-	-
Bronchite chronique	-	4 (1)	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	11 (3)	11 (3)	-	-
Éruption cutanée	19 (6)	8 (2)	-	-
Alopécie	1 (< 1)	6 (2)	-	-
Troubles vasculaires				
Hypertension	6 (2)	9 (3)	3 (< 1)	4 (1)
Hypotension	6 (2)	4 (1)	-	-

¹ De tout grade ou de grades 3–5

² NCI-CTCAE version 4.0

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Les réactions indésirables (RI) décrites dans cette section reposent sur une population de l'analyse de l'innocuité de 392 patients atteints de LNHi (dont 81 % présentaient un LF) de l'analyse primaire (date limite de collecte des données le 1^{er} septembre 2014) de l'étude pivot randomisée, ouverte et multicentrique GAO4753g. GAZYVA était administré en association avec la bendamustine pendant l'induction, et en monothérapie, et était comparé à la bendamustine pendant l'induction seule. Les données sur l'innocuité de l'étude GAO4753g ont été collectées pendant l'induction, la monothérapie et le suivi chez les patients ayant reçu au moins une dose du traitement.

Dans le sous-groupe des patients atteints de LF, le profil des réactions indésirables correspondait à celui relevé dans la population globale des patients atteints de LNHi.

Chez les patients traités par GAZYVA plus bendamustine, 79 % ont reçu les 6 cycles de traitement par GAZYVA et 76 % ont reçu les 6 cycles de bendamustine, comparativement à 67 % des patients du groupe recevant la bendamustine seule dans la phase d'induction. Dans le groupe GAZYVA plus bendamustine, 143 patients sont passés à GAZYVA en monothérapie, dont 97 % (139 patients) ont reçu ≥ 90 % du traitement par GAZYVA planifié pendant la phase de monothérapie.

Une analyse finale des données de l'étude pivot randomisée, ouverte et multicentrique GAO4753g a été effectuée après un suivi médian de 24,1 mois. Lors de l'analyse finale (date limite de collecte des données le 30 novembre 2018), la population de l'analyse de l'innocuité comprenait 407 patients atteints de LNHi (dont 81 % présentaient un LF). Chez les patients traités par GAZYVA plus bendamustine, 82 % ont reçu les 6 cycles de traitement par GAZYVA et 78 % ont reçu les 6 cycles de bendamustine, comparativement à 72 % des patients du groupe recevant la bendamustine seule dans la phase d'induction. Dans le groupe GAZYVA plus bendamustine, 158 patients sont passés à GAZYVA en monothérapie, dont 98 % (155 patients) ont reçu ≥ 90 % du traitement par GAZYVA planifié pendant la phase de monothérapie.

Le [Tableau 10](#) résume les manifestations indésirables qui se sont produites chez ≥ 1 % des patients recevant GAZYVA plus bendamustine.

Tableau 10 Résumé des manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients recevant GAZYVA plus bendamustine (étude GAO4753g) (date limite de collecte des données le 1^{er} septembre 2014)

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie	56 (28)	68 (35)	52 (26)	64 (33)
Thrombopénie	47 (24)	28 (14)	32 (16)	20 (10)
Anémie	29 (15)	22 (11)	19 (10)	14 (7)
Neutropénie fébrile	7 (4)	9 (5)	7 (3)	9 (5)
Douleur aux ganglions lymphatiques	-	4 (2)	-	-
Leucopénie	4 (2)	3 (2)	3 (2)	2 (1)
Pancytopénie	-	2 (1)	-	-
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	1 (< 1)	4 (2)	-	2 (1)
Insuffisance cardiaque	-	4 (2)	-	2 (1)
Tachycardie	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Troubles auditifs et labirinthiques				
Vertige	5 (3)	4 (2)	-	-
Surdité	-	3 (2)	-	-
Otalgie	2 (1)	2 (1)	-	-
Perte auditive	-	2 (1)	-	-
Troubles oculaires				
Vision trouble	3 (2)	6 (3)	-	-
Sécheresse oculaire	2 (1)	4 (2)	-	-
Hyperémie oculaire	-	4 (2)	-	-
Troubles visuels	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	53 (27)	45 (23)	5 (3)	2 (1)
Constipation	31 (16)	36 (19)	-	-
Vomissements	41 (21)	26 (13)	2 (1)	4 (2)
Douleur abdominale	15 (8)	12 (6)	1 (< 1)	2 (1)
Dyspepsie	5 (3)	10 (5)	-	-
Stomatite	8 (4)	8 (4)	-	-
Distension abdominale	9 (5)	7 (4)	1 (< 1)	-
Sécheresse de la bouche	7 (4)	7 (4)	-	-
Douleur abdominale haute	12 (6)	6 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)
Reflux gastro-œsophagien	3 (2)	6 (3)	-	-
Ulcération de la bouche	2 (1)	4 (2)	-	1 (< 1)
Colite	-	4 (2)	-	2 (1)
Hémorroïdes	-	4 (2)	-	-
Hémorragie rectale	-	3 (2)	-	2 (1)

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Flatulences	2 (1)	3 (2)	-	-
Dysphagie	3 (2)	3 (2)	-	-
Douleur dentaire	2 (1)	3 (2)	-	-
Douleur abdominale basse	3 (2)	2 (1)	-	-
Douleur gastro-intestinale	2 (1)	2 (1)	-	-
Trouble gastro-intestinal	-	2 (1)	-	-
Hémorragie gastro-intestinale	-	2 (1)	-	2 (1)
Nausées	-	-	3 (2)	2 (1)
Proctalgie	-	2 (1)	-	-
Hémorragie gastro-intestinale haute	-	2 (1)	-	2 (1)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue	55 (28)	57 (29)	5 (3)	3 (2)
Pyrexie	27 (14)	35 (18)	-	2 (1)
Asthénie	16 (8)	22 (11)	-	2 (1)
Œdème périphérique	12 (6)	11 (6)	-	-
Syndrome grippal	8 (4)	10 (5)	-	-
Douleur thoracique	4 (2)	9 (5)	1 (< 1)	-
Inflammation de la muqueuse	8 (4)	8 (4)	-	2 (1)
Frissons	10 (5)	6 (3)	-	-
Douleur	10 (5)	4 (2)	1 (< 1)	-
Enflure périphérique	6 (3)	4 (2)	-	-
Douleur au point d'insertion du cathéter	1 (< 1)	3 (2)	-	-
Œdème	1 (< 1)	3 (2)	-	-
Malaise	-	3 (2)	-	1 (< 1)
Détérioration de l'état de santé général	-	2 (1)	-	2 (1)
Gonflement	-	2 (1)	-	-
Troubles immunitaires				
Hypogammaglobulinémie	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion [†]	125 (63)	133 (69)	11 (6)	21 (11)
Chute	2 (1)	4 (2)	-	-
Fracture du poignet	-	3 (2)	-	1 (< 1)
Fracture du fémur	-	2 (1)	-	2 (1)
Lacération	-	2 (1)	-	-
Entorse	-	2 (1)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Blessure à un membre	-	2 (1)	-	-
Rupture musculaire	-	2 (1)	-	-
Plaie	-	2 (1)	-	-
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	16 (8)	25 (13)	1 (< 1)	4 (2)
Sinusite	10 (5)	23 (12)	-	2 (1)
Infection des voies urinaires	11 (6)	19 (10)	-	6 (3)
Bronchite	19 (10)	18 (9)	2 (1)	-
Rhinopharyngite	8 (4)	17 (9)	-	-
Pneumonie	13 (7)	10 (5)	11 (6)	5 (3)
Herpès buccal	8 (4)	8 (4)	-	-
Pharyngite	1 (< 1)	8 (4)	-	-
Zona	15 (8)	7 (4)	3 (2)	1 (< 1)
Sepsie	7 (4)	6 (3)	7 (4)	6 (3)
Rhinite	6 (3)	6 (3)	-	-
Infection pulmonaire	2 (1)	6 (3)	1 (< 1)	2 (1)
Grippe	-	6 (3)	-	-
Conjonctivite	7 (4)	5 (3)	-	-
Infection des voies respiratoires	3 (2)	4 (2)	-	-
Infection des voies respiratoires inférieures	7 (4)	4 (2)	2 (1)	3 (2)
Otite moyenne	2 (1)	4 (2)	-	-
Candidose orale	4 (2)	3 (2)	-	-
Cellulite	3 (2)	3 (2)	1 (< 1)	-
Folliculite	2 (1)	3 (2)	1 (< 1)	-
Infection virale des voies respiratoires	2 (1)	3 (2)	-	-
Gastroentérite	4 (2)	2 (1)	-	1 (< 1)
Infection dentaire	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	-
Infection cutanée	2 (1)	2 (1)	-	-
Bronchopneumonie	1 (< 1)	2 (1)	-	1 (< 1)
Infection fongique buccale	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Bactériémie	-	2 (1)	-	-
Infection liée au dispositif	-	2 (1)	-	1 (< 1)
Infection auriculaire	-	2 (1)	-	-
Sepsie à <i>Escherichia</i>	-	2 (1)	-	2 (1)
Infection cutanée fongique	-	2 (1)	-	-
Éruption cutanée pustulaire	-	2 (1)	-	-
Infection vaginale	-	2 (1)	-	-
Sinusite virale	-	2 (1)	-	-
Investigations			-	-

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Perte pondérale	16 (8)	9 (5)	-	-
Hausse de la bilirubinémie	-	3 (2)	-	-
Gain pondéral	-	3 (2)	-	-
Hausse de la protéine C réactive	-	2 (1)	-	1 (< 1)
Souffle cardiaque	-	2 (1)	-	-
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	28 (14)	28 (14)	2 (1)	3 (2)
Hypokaliémie	13 (7)	14 (7)	5 (3)	2 (1)
Hypomagnésémie	4 (2)	5 (3)	-	1 (< 1)
Hypophosphatémie	1 (< 1)	4 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)
Hyperuricémie	5 (3)	3 (2)	-	-
Rétention liquidienne	2 (1)	2 (1)	-	-
Hyponatrémie	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Hyperglycémie	1 (< 1)	2 (1)	-	2 (1)
Diabète sucré	-	2 (1)	-	1 (< 1)
Augmentation de l'appétit	-	2 (1)	-	-
Troubles musculo- squelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	9 (5)	23 (12)		
Douleur aux extrémités	7 (4)	17 (9)	-	2 (1)
Dorsalgie	18 (9)	12 (6)	-	1 (< 1)
Myalgie	13 (7)	10 (5)	-	-
Spasmes musculaires	8 (4)	7 (4)	-	-
Douleur osseuse	2 (1)	7 (4)	-	-
Douleur dans le cou	5 (3)	5 (3)	-	-
Douleur thoracique musculosquelettique	2 (1)	4 (2)	-	-
Douleur à l'aine	2 (1)	3 (2)	-	-
Enflure des articulations	2 (1)	3 (2)	-	-
Douleur musculosquelettique	1 (< 1)	3 (2)	-	-
Douleur dans la mâchoire	2 (1)	2 (1)	-	-
Arthrose	1 (< 1)	2 (1)	-	1 (< 1)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)				
Carcinome basocellulaire	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	-
Carcinome épidermoïde	2 (1)	2 (1)	1 (< 1)	2 (1)
Syndrome myélodysplasique	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	2 (1)

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Carcinome épidermoïde de la peau	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Troubles neurologiques				
Céphalées	23 (12)	18 (9)	1 (< 1)	-
Étourdissements	12 (6)	10 (5)	-	-
Dysgueusie	10 (5)	7 (7)	-	-
Paresthésie	2 (1)	5 (3)	-	-
Migraine	-	3 (2)	-	1 (< 1)
Hypoesthésie	3 (2)	3 (2)	-	-
Neuropathie périphérique	1 (< 1)	3 (2)	-	-
Trouble cognitif	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Syncope	5 (3)	2 (1)	4 (2)	2 (1)
Présyncope	1 (< 1)	2 (1)	-	2 (1)
Trouble de l'attention	-	2 (1)	-	-
Troubles psychiatriques				
Insomnie	19 (10)	18 (9)	-	-
Dépression	3 (2)	7 (4)	-	-
Anxiété	8 (4)	5 (3)	1 (< 1)	-
État confusionnel	1 (< 1)	3 (2)	-	1 (< 1)
État dépressif	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	8 (4)	6 (3)	-	1 (< 1)
Dysurie	1 (< 1)	5 (3)	-	1 (< 1)
Incontinence urinaire	-	5 (3)	-	1 (< 1)
Nycturie	2 (1)	2 (1)	-	-
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Hyperplasie bénigne de la prostate	2 (1)	2 (1)	-	-
Dysfonction érectile	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	33 (17)	51 (26)	-	-
Congestion nasale	3 (2)	14 (7)	-	-
Dyspnée	19 (10)	12 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
Douleur oropharyngée	6 (3)	9 (5)	-	1 (< 1)
Rhinorrhée	2 (1)	8 (4)	-	-
Toux productive	5 (3)	4 (2)	-	1 (< 1)
Épistaxis	5 (3)	3 (2)	-	-
Dyspnée d'effort	7 (4)	3 (2)	-	-
Épanchement pleural	4 (2)	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Trouble pulmonaire	-	2 (1)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA ^a) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194	Bendamustine n = 198	GAZYVA + bendamustine* n = 194
Congestion des voies respiratoires	-	2 (1)	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	21 (11)	18 (9)	-	-
Prurit	11 (6)	17 (9)	-	-
Sueurs nocturnes	4 (2)	8 (4)	-	-
Alopécie	3 (2)	5 (3)	-	-
Eczéma	1 (< 1)	5 (3)	-	-
Sécheresse de la peau	9 (5)	3 (2)	-	-
Hyperhidrose	4 (2)	3 (2)	-	-
Urticaire	1 (< 1)	3 (2)	-	-
Prurit généralisé	1 (< 1)	2 (1)	-	-
Éruption prurigineuse	2 (1)	2 (1)	-	1 (< 1)
Dermatite acnéiforme	-	2 (1)	-	-
Ecchymoses	-	2 (1)	-	-
Troubles vasculaires				
Phlébite	10 (5)	8 (4)	-	-
Hypertension	6 (3)	8 (4)	1 (< 1)	2 (1)
Hypotension	3 (2)	5 (3)	2 (1)	2 (1)

* Suivi de GAZYVA en monothérapie

^a Réactions indésirables codées selon le MedDRA telles que signalées par les investigateurs (à l'exception des manifestations indésirables considérées comme liées à la perfusion)

‡ Défini comme toute manifestation indésirable survenue pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui ont suivi

Les patients du groupe bendamustine ont reçu 6 cycles de traitement d'induction seulement, tandis qu'après la période d'induction, les patients du groupe GAZYVA plus bendamustine ont continué à recevoir GAZYVA en monothérapie. Pendant la monothérapie par GAZYVA, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient la toux (15 %), les infections des voies respiratoires supérieures (12 %), la neutropénie (10,5 %), la sinusite (10 %), la diarrhée (8 %), les réactions liées à la perfusion (8 %), les nausées (8 %), la fatigue (8 %), la bronchite (7 %), l'arthralgie (7 %), la rhinopharyngite (6 %), les infections des voies urinaires (6 %) et la pyrexie (6 %). Les réactions indésirables de grades 3–5 les plus fréquentes étaient la neutropénie (10 %) et l'anémie, la neutropénie fébrile, la thrombopénie, la sepsie, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection des voies urinaires (1,4 % pour toutes).

Dans l'analyse finale (date limite de collecte des données le 30 novembre 2018), les réactions indésirables les plus fréquentes pendant la monothérapie par GAZYVA, en plus de celles notées dans l'analyse primaire, étaient les éruptions cutanées (6 %), les vomissements (6 %), la pneumonie (5 %), la dyspnée (5 %) et la douleur aux extrémités (5 %). Les réactions indésirables de grades 3–5, en plus de celles notées dans l'analyse primaire, étaient les pneumonies.

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

L'évaluation de l'innocuité de GAZYVA dans le cadre de l'étude BO21223 était fondée sur la population de l'étude d'innocuité regroupant 1 390 patients atteints de LNHi non traité auparavant (dont 86 % étaient atteints d'un LF). Dans la population des patients atteints d'un LF, le profil des réactions indésirables concordait avec celui de la population globale des patients atteints de LNHi. L'étude a exclu les patients présentant un nombre de neutrophiles absolu inférieur à 1 500/ μ l, un nombre de plaquettes inférieur à 75 000/ μ l ou une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, ainsi que les patients dont le taux de transaminases hépatiques était supérieur à 2,5 fois la limite supérieure des valeurs normales, à moins que ce taux ne soit attribuable au lymphome.

Au cours du traitement d'association avec une chimiothérapie, 93 % des patients ont reçu tous les cycles de traitement par GAZYVA et 92 % ont reçu tous les cycles de traitement par le rituximab. Parmi les patients qui avaient répondu au traitement et qui avaient amorcé une monothérapie par GAZYVA ou le rituximab, 77 % et 73 % (respectivement) ont terminé le schéma thérapeutique.

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 50 % des patients du groupe GAZYVA et 43 % des patients du groupe rituximab. Des réactions indésirables mortelles ont été signalées au cours du traitement chez 3 % des patients du groupe GAZYVA et 2 % des patients du groupe rituximab, le plus souvent en raison d'infections dans le groupe GAZYVA. Pendant le traitement et le suivi combinés, des réactions indésirables mortelles ont été signalées chez 5 % des patients du groupe GAZYVA et 4 % des patients du groupe rituximab, les causes principales ayant été des infections et des cancers secondaires. Des infections mortelles sont survenues chez 2 % des patients du groupe GAZYVA et chez moins de 1 % dans le groupe rituximab.

Le [Tableau 11](#) présente un résumé des manifestations indésirables survenues chez au moins 1 % des patients recevant GAZYVA plus une chimiothérapie dans le cadre de l'étude BO21223.

Tableau 11 Résumé des manifestations indésirables survenues chez au moins 1 % des patients ayant participé à l'évaluation de l'innocuité de GAZYVA plus une chimiothérapie pendant toute la durée de l'étude (étude BO21223)

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie	312 (45)	353 (51)	275 (40)	326 (47)
Thrombopénie	53 (8)	93 (13)	20 (3)	48 (7)
Leucopénie	85 (12)	88 (13)	63 (9)	61 (9)
Anémie	72 (10)	73 (11)	17 (3)	32 (5)
Neutropénie fébrile	38 (6)	51 (7)	37 (5)	48 (7)
Lymphopénie	12 (2)	8 (1)	8 (1)	5 (< 1)
Insuffisance médullaire	5 (< 1)	8 (1)	5 (< 1)	8 (1)
Troubles cardiaques				
Tachycardie	12 (2)	22 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)
Palpitations	20 (3)	18 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)
Fibrillation auriculaire	11 (2)	18 (3)	4 (< 1)	8 (1)
Tachycardie sinusale	3 (< 1)	9 (1)	-	2 (< 1)
Bradycardie	2 (< 1)	9 (1)	-	1 (< 1)
Bradycardie sinusale	-	7 (1)	-	3 (< 1)
Troubles auditifs et labirinthiques				
Vertige	25 (4)	20 (3)	-	-
Acouphènes	6 (< 1)	15 (2)	-	-
Douleur auriculaire	14 (2)	12 (2)	1 (< 1)	-
Hypoacousie	6 (< 1)	8 (1)	-	1 (< 1)
Troubles oculaires				
Sécheresse oculaire	12 (2)	18 (3)	-	-
Vision trouble	9 (1)	11 (2)	1 (< 1)	-
Cataracte	5 (< 1)	9 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Douleur oculaire	8 (1)	8 (1)	-	-
Hyperémie oculaire	4 (< 1)	7 (1)	-	-
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	333 (48)	351 (50)	11 (2)	9 (1)
Constipation	216 (31)	251 (36)	3 (< 1)	3 (< 1)
Diarrhée	167 (24)	214 (31)	11 (2)	13 (2)
Vomissements	151 (22)	181 (26)	11 (2)	9 (1)
Douleur abdominale	80 (12)	73 (11)	7 (1)	8 (1)
Dyspepsie	48 (7)	63 (9)	-	-
Douleur abdominale haute	54 (8)	56 (8)	2 (< 1)	1 (< 1)
Stomatite	53 (8)	54 (8)	2 (< 1)	1 (< 1)
Sécheresse de la bouche	23 (3)	32 (5)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Reflux gastro-œsophagien pathologique	25 (4)	30 (4)	-	-
Distension abdominale	18 (3)	22 (3)	-	1 (< 1)
Gêne abdominale	18 (3)	20 (3)	-	-
Douleur buccale	16 (2)	19 (3)	-	-
Douleur dentaire	21 (3)	16 (2)	2 (< 1)	-
Hémorroïdes	7 (1)	16 (2)	-	1 (< 1)
Gastrite	15 (2)	14 (2)	1 (< 1)	-
Flatulences	9 (1)	12 (2)	-	-
Douleur gingivale	7 (1)	9 (1)	-	-
Colite	6 (< 1)	9 (1)	3 (< 1)	2 (< 1)
Caries dentaires	6 (< 1)	9 (1)	1 (< 1)	-
Dysphagie	12 (2)	8 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Douleur abdominale basse	11 (2)	7 (1)	-	-
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue	271 (39)	273 (39)	6 (< 1)	9 (1)
Pyrexie	161 (23)	218 (31)	8 (1)	20 (3)
Frissons	76 (11)	130 (19)	4 (< 1)	4 (< 1)
Asthénie	41 (6)	46 (7)	1 (< 1)	1 (< 1)
Œdème périphérique	38 (6)	47 (7)	1 (< 1)	2 (< 1)
Gêne thoracique	36 (5)	46 (7)	1 (< 1)	2 (< 1)
Inflammation de la muqueuse	44 (6)	37 (5)	1 (< 1)	3 (< 1)
Syndrome grippal	34 (5)	33 (5)	-	-
Douleur thoracique	33 (5)	29 (4)	3 (< 1)	3 (< 1)
Malaise	25 (4)	28 (4)	-	-
Douleur	36 (5)	24 (3)	3 (< 1)	-
Œdème périphérique	23 (3)	22 (3)	-	-
Sensation de chaleur	10 (1)	17 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)
Œdème	8 (1)	15 (2)	-	-
Extravasation au point de la perfusion	9 (1)	10 (1)	-	-
Douleur thoracique non cardiaque	8 (1)	10 (1)	-	2 (< 1)
Sensation de froid	4 (< 1)	9 (1)	-	-
Extravasation	1 (< 1)	8 (1)	-	-
Œdème facial	6 (< 1)	7 (1)	-	-
Douleur au point de perfusion	2 (< 1)	7 (1)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Troubles immunitaires				
Hypogammaglobulinémie	13 (2)	15 (2)	2 (< 1)	2 (< 1)
Hypersensibilité	18 (3)	14 (2)	3 (< 1)	-
Allergie saisonnière	17 (3)	10 (1)	-	-
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	133 (19)	155 (22)	6 (< 1)	7 (1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	140 (20)	133 (19)	-	1 (< 1)
Zona	48 (7)	77 (11)	6 (< 1)	11 (2)
Infection des voies urinaires	71 (10)	76 (11)	10 (1)	13 (2)
Pneumonie	57 (8)	76 (11)	32 (5)	38 (5)
Sinusite	48 (7)	68 (10)	3 (< 1)	3 (< 1)
Infection des voies respiratoires inférieures	74 (11)	65 (9)	8 (1)	16 (2)
Rhinite	35 (5)	57 (6)	-	2 (< 1)
Bronchite	43 (6)	51 (7)	3 (< 1)	10 (1)
Herpès buccal	41 (6)	46 (7)	1 (< 1)	2 (< 1)
Infection des voies respiratoires	37 (5)	43 (6)	7 (1)	8 (1)
Grippe	23 (3)	36 (5)	-	2 (< 1)
Conjonctivite	26 (4)	35 (5)	1 (< 1)	-
Pharyngite	15 (2)	30 (4)	-	-
Cystite	18 (3)	25 (4)	-	1 (< 1)
Sinusite chronique	11 (2)	25 (4)	1 (< 1)	3 (< 1)
Infection	24 (4)	23 (3)	10 (1)	7 (1)
Candidose orale	18 (3)	21 (3)	-	-
Infection pulmonaire	20 (3)	18 (3)	9 (1)	10 (1)
Cellulite	11 (2)	17 (2)	3 (< 1)	5 (< 1)
Sepsie	10 (1)	16 (2)	9 (1)	14 (2)
Gastroentérite	19 (3)	15 (2)	1 (< 1)	6 (< 1)
Infection auriculaire	12 (2)	15 (2)	-	-
Infection virale	12 (2)	12 (2)	2 (< 1)	1 (< 1)
Orgelet	3 (< 1)	12 (2)	-	-
Gingivite	9 (1)	11 (2)	-	-
Folliculite	17 (3)	10 (1)	-	-
Candidose vulvo-vaginale	6 (< 1)	10 (1)	-	-
Otite moyenne	6 (< 1)	9 (1)	-	-
Infection dentaire	6 (< 1)	9 (1)	-	3 (< 1)
Infection oculaire	1 (< 1)	9 (1)	-	-
Parodontite	5 (< 1)	8 (1)	-	1 (< 1)
Abcès dentaire	5 (< 1)	8 (1)	1 (< 1)	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Infection vaginale	5 (< 1)	8 (1)	1 (< 1)	-
Infection labiale	4 (< 1)	7 (1)	-	-
Blessures, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion	353 (51)	439 (63)	35 (5)	48 (7)
Contusion	14 (2)	18 (3)	1 (< 1)	-
Chute	15 (2)	17 (2)	3 (< 1)	-
Lacération	7 (1)	8 (1)	-	-
Douleur liée à l'intervention	5 (< 1)	8 (1)	-	-
Investigations				
Perte pondérale	42 (6)	35 (5)	3 (< 1)	3 (< 1)
Hausse du taux d'alanine- aminotransférase	19 (3)	32 (5)	1 (< 1)	5 (< 1)
Hausse du taux d'aspartate- aminotransférase	12 (2)	21 (3)	-	1 (< 1)
Hausse de la créatininémie	10 (1)	16 (2)	-	1 (< 1)
Hausse du taux sanguin de lactate-déshydrogénase	8 (1)	15 (2)	-	1 (< 1)
Hausse de la protéine C réactive	4 (< 1)	11 (2)	-	2 (< 1)
Hausse de la température corporelle	1 (< 1)	9 (1)	-	-
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	6 (< 1)	8 (1)	-	2 (< 1)
Gain pondéral	14 (2)	7 (1)	-	-
Hausse de la bilirubinémie	5 (< 1)	7 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Hausse de la tension artérielle	5 (< 1)	7 (1)	3 (< 1)	1 (< 1)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	88 (13)	98 (14)	2 (< 1)	2 (< 1)
Hypokaliémie	28 (4)	46 (7)	6 (< 1)	5 (< 1)
Hyperuricémie	17 (3)	26 (4)	-	1 (< 1)
Hyperglycémie	17 (3)	16 (2)	7 (1)	5 (< 1)
Déshydratation	9 (1)	14 (2)	4 (< 1)	4 (< 1)
Hyperkaliémie	6 (< 1)	13 (2)	2 (< 1)	2 (< 1)
Diabète sucré	11 (2)	12 (2)	1 (< 1)	2 (< 1)
Hypophosphatémie	9 (1)	9 (1)	2 (< 1)	3 (< 1)
Goutte	7 (1)	9 (1)	-	-
Hyponatrémie	3 (< 1)	9 (1)	2 (< 1)	6 (< 1)
Hypomagnésémie	8 (1)	8 (1)	1 (< 1)	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	96 (14)	117 (17)	3 (< 1)	-
Dorsalgie	116 (17)	100 (14)	4 (< 1)	4 (< 1)
Douleur aux extrémités	64 (9)	66 (10)	4 (< 1)	-
Myalgie	36 (5)	52 (7)	1 (< 1)	-
Douleur osseuse	43 (6)	39 (6)	3 (< 1)	1 (< 1)
Spasmes musculaires	39 (6)	39 (6)	-	-
Douleur musculosquelettique	39 (6)	35 (5)	-	-
Douleur au cou	18 (3)	23 (3)	-	1 (< 1)
Enflure des articulations	15 (2)	16 (2)	-	-
Douleur thoracique musculosquelettique	13 (2)	13 (2)	-	-
Douleur à l'aîne	22 (3)	11 (2)	-	-
Douleur au flanc	11 (2)	11 (2)	-	-
Faiblesse musculaire	11 (2)	10 (1)	1 (< 1)	-
Arthrose	11 (2)	10 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Douleur dans la mâchoire	7 (1)	10 (1)	-	-
Raideur musculosquelettique	4 (< 1)	9 (1)	-	1 (< 1)
Arthrite	7 (1)	8 (1)	1 (< 1)	-
Douleur vertébrale	4 (< 1)	9 (1)	-	1 (< 1)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)				
Carcinome basocellulaire	11 (2)	17 (2)	2 (< 1)	4 (< 1)
Troubles neurologiques				
Céphalées	120 (17)	151 (22)	1 (< 1)	2 (< 1)
Étourdissements	58 (8)	71 (10)	1 (< 1)	2 (< 1)
Dysgueusie	57 (8)	61 (9)	-	-
Paresthésie	50 (7)	60 (9)	2 (< 1)	1 (< 1)
Neuropathie sensitive périphérique	47 (7)	58 (8)	1 (< 1)	3 (< 1)
Neuropathie périphérique	51 (7)	51 (7)	2 (< 1)	-
Hypoesthésie	27 (4)	30 (4)	-	-
Léthargie	28 (4)	28 (4)	-	1 (< 1)
Polyneuropathie	19 (3)	21 (3)	1 (< 1)	3 (< 1)
Syncope	16 (2)	19 (3)	7 (< 1)	11 (2)
Tremblements	11 (2)	12 (2)	1 (< 1)	-
Migraine	10 (1)	8 (1)	-	-
Perturbation de l'attention	7 (1)	8 (1)	-	-
Présyncope	7 (1)	8 (1)	4 (< 1)	2 (< 1)

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Syndrome des jambes sans repos	3 (< 1)	7 (1)	-	-
Troubles psychiatriques				
Insomnie	86 (12)	108 (16)	2 (< 1)	3 (< 1)
Anxiété	28 (4)	44 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
Dépression	34 (5)	33 (5)	3 (< 1)	5 (< 1)
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	11 (2)	25 (4)	-	-
Dysurie	18 (3)	20 (3)	-	-
Nycturie	6 (< 1)	10 (1)	-	-
Incontinence urinaire	6 (< 1)	8 (1)	-	-
Hématurie	8 (1)	7 (1)	-	-
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Pertes vaginales	3 (< 1)	8 (1)	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	180 (26)	219 (31)	1 (< 1)	2 (< 1)
Dyspnée	92 (13)	120 (17)	12 (2)	23 (3)
Douleur oropharyngée	72 (10)	82 (12)	2 (< 1)	1 (< 1)
Toux productive	33 (5)	41 (6)	1 (< 1)	-
Irritation de la gorge	37 (5)	26 (4)	-	-
Rhinorrhée	14 (2)	26 (4)	-	-
Congestion nasale	11 (2)	19 (3)	-	-
Dyspnée d'effort	26 (4)	14 (2)	-	-
Embolie pulmonaire	4 (< 1)	14 (2)	3 (< 1)	13 (2)
Hypoxie	5 (< 1)	14 (2)	-	5 (< 1)
Épanchement pleural	12 (2)	13 (2)	4 (< 1)	5 (< 1)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	4 (< 1)	10 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Asthme	9 (1)	9 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Dysphonie	9 (1)	9 (1)	-	-
Syndrome de toux provenant des voies supérieures	4 (< 1)	9 (1)	-	-
Congestion des sinus	8 (1)	8 (1)	-	-
Rhinite allergique	6 (< 1)	8 (1)	-	-
Respiration sifflante	5 (< 1)	7 (1)	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	130 (19)	125 (18)	10 (1)	7 (1)
Prurit	92 (13)	97 (14)	1 (< 1)	2 (< 1)
Alopécie	76 (11)	90 (13)	1 (< 1)	-
Sécheresse de la peau	35 (5)	39 (6)	-	-

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Tous grades confondus n (%)		Grades 3–5 n (%)	
	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie	RITUXAN + chimiothérapie	GAZYVA + chimiothérapie
	n = 692	n = 698	n = 692	n = 698
Érythème	34 (5)	37 (5)	-	3 (< 1)
Sueurs nocturnes	36 (5)	31 (4)	1 (< 1)	1 (< 1)
Hyperhidrose	28 (4)	29 (4)	-	1 (< 1)
Urticaire	26 (4)	22 (3)	4 (< 1)	1 (< 1)
Eczéma	12 (1)	15 (2)	-	-
Éruption maculo-papuleuse	18 (3)	13 (2)	3 (< 1)	2 (< 1)
Éruption prurigineuse	6 (< 1)	11 (2)	1 (< 1)	-
Exfoliation cutanée	3 (< 1)	10 (1)	-	-
Dermatite	7 (1)	9 (1)	-	-
Dermatite acnéiforme	6 (< 1)	9 (1)	-	-
Éruption maculaire	6 (< 1)	7 (1)	-	1 (< 1)
Troubles vasculaires				
Hypertension	49 (7)	62 (9)	13 (2)	17 (2)
Hypotension	29 (4)	49 (7)	3 (< 1)	11 (2)
Bouffées congestives	40 (6)	46 (7)	-	1 (< 1)
Bouffées de chaleur	24 (4)	37 (5)	-	1 (< 1)
Phlébite	24 (4)	20 (3)	-	-
Thrombophlébite	16 (2)	12 (2)	-	-
Troubles veineux	6 (< 1)	10 (1)	-	-
Vascularite	4 (< 1)	7 (1)	-	-

Au cours de la phase de monothérapie par GAZYVA, les manifestations indésirables les plus fréquentes (incidence $\geq 5\%$) chez les patients atteints de LNHi non traité auparavant étaient les suivants : toux (21 %), neutropénie (19 %), infection des voies respiratoires supérieures (15 %), infection virale des voies respiratoires supérieures (15 %), diarrhée (13 %), arthralgie (10 %), fatigue (9 %), sinusite (9 %), réactions liées à la perfusion (8 %), pneumonie (8 %), zona (8 %), infection des voies respiratoires inférieures (7 %), pyrexie (7 %), dorsalgie (6 %), céphalées (6 %), infection des voies urinaires (6 %), nausées (6 %), bronchite (5 %) et vomissements (5 %). Les manifestations de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (incidence $\geq 1\%$) au cours de la phase de monothérapie ont été la neutropénie (17 %), la pneumonie (3 %; 2 décès associés à la pneumonie ont été rapportés dans le groupe de patients traités par GAZYVA) et la neutropénie fébrile (2 %).

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables

Réactions liées à la perfusion

Les symptômes les plus souvent signalés ($\geq 5\%$) en lien avec les réactions liées à la perfusion étaient les nausées, la fatigue, la gêne thoracique, la dyspnée, les étourdissements, les vomissements, la diarrhée, la constipation, l'éruption cutanée, l'hypertension, l'hypotension, les bouffées congestives, les céphalées, la pyrexie et les frissons. Des symptômes respiratoires comme le bronchospasme, l'irritation

du larynx et de la gorge, la respiration sifflante et l'œdème laryngé, ainsi que des symptômes cardiaques comme la fibrillation auriculaire ont aussi été signalés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Leucémie lymphoïde chronique

L'incidence de réactions liées à la perfusion (terme précisément signalé par les investigateurs) était de 65 % au cours de la perfusion des 1 000 premiers mg de GAZYVA (de grades 3–4 chez 20 % des patients, aucune manifestation mortelle [de grade 5] n'ayant été signalée) et de 27 % au cours de la première perfusion de rituximab (de grades 3–4 chez 3 % des patients, aucune manifestation mortelle [grade 5] n'ayant été signalée). Dans l'ensemble, 7 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion menant à l'abandon du traitement par GAZYVA. L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions subséquentes de GAZYVA était de 3 % lors de l'administration de la deuxième dose de 1 000 mg et de 1 % par la suite. L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions subséquentes de rituximab était de 13 % au cycle 2, de 6 % au cycle 3, de 2 % aux cycles 4 et 5, et de 1 % au cycle 6. Aucune réaction liée à la perfusion de grades 3–5 n'a été signalée au-delà des premières perfusions de 1 000 mg de GAZYVA au cycle 1.

Chez les patients à qui l'on a recommandé des mesures de prévention des réactions liées à la perfusion, comme il est décrit dans la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, on a observé une baisse de l'incidence de réactions liées à la perfusion tous grades confondus. Les taux de réactions de grades 3–4 (qui reposent sur un nombre relativement faible de patients) étaient similaires avant et après l'application des mesures de précaution.

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Dans le cadre de l'étude GAO4753g, l'incidence globale des réactions liées à la perfusion (terme précisément signalé par les investigateurs) au cycle 1 était plus élevée chez les patients traités par GAZYVA plus la bendamustine (55 %) que chez ceux qui recevaient la bendamustine uniquement (42 %) (des réactions liées à la perfusion de grades 3–5 ayant été signalées chez 9 % et 2 %, respectivement, et aucune manifestation mortelle n'ayant été signalée). Chez les patients recevant GAZYVA plus la bendamustine, l'incidence des réactions liées à la perfusion était la plus élevée au jour 1 (38 %), puis a progressivement diminué aux jours 2, 8 et 15 (25 %, 7 % et 4 %, respectivement).

L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions subséquentes était comparable dans les deux groupes et a diminué lors de chaque cycle. Des réactions liées à la perfusion ont aussi été observées chez 8 % des patients pendant la monothérapie par GAZYVA. Globalement, 3 % des patients ont subi une réaction liée à la perfusion ayant entraîné l'abandon de GAZYVA.

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, l'incidence globale des réactions liées à la perfusion (terme précisément signalé par les investigateurs) au cycle 1 était plus élevée chez les patients traités par GAZYVA plus la bendamustine (53 %) que chez ceux qui recevaient la bendamustine uniquement (42 %) (des réactions liées à la perfusion de grades 3–5 ayant été signalées chez 17 % et 3 %, respectivement, et aucune manifestation mortelle n'ayant été signalée). Chez les patients recevant GAZYVA plus la bendamustine, l'incidence des réactions liées à la perfusion était la plus élevée au jour 1 (76/204, 37 %) puis a progressivement diminué aux jours 2 (46/204, 23 %), 8 (12/204, 6 %) et 15 (8/204, 4 %).

L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions subséquentes était comparable dans les deux groupes et a diminué lors de chaque cycle. Des réactions liées à la perfusion ont aussi été

observées chez 8 % des patients pendant la monothérapie par GAZYVA. Globalement, 2 % des patients ont subi une réaction liée à la perfusion ayant entraîné l'abandon de GAZYVA et/ou de la bendamustine.

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Dans le cadre de l'étude BO21223, l'incidence des réactions liées à la perfusion (tous grades confondus) chez les patients du groupe de traitement par GAZYVA était de 72 %. L'incidence des réactions liées à la perfusion de grades 3–4 chez ces patients était de 12 %. Au cours du cycle 1, l'incidence des réactions liées à la perfusion (tous grades confondus) était de 62 % dans le groupe de traitement par GAZYVA et celle des RP de grades 3–4 était de 10 %. L'incidence des réactions liées à la perfusion (tous grades confondus) était la plus élevée au jour 1 (60 %) et avait diminué aux jours 8 et 15 (9 % et 6 %, respectivement).

Au cours du cycle 2, l'incidence des réactions liées à la perfusion (tous grades confondus) dans le groupe de traitement par GAZYVA était de 13 %, puis elle a diminué au cours des cycles suivants.

Au cours de la monothérapie par GAZYVA dans le cadre de l'étude BO21223, des réactions liées à la perfusion (tous grades confondus) ont été observées chez 9 % des patients.

Dans l'ensemble, des réactions liées à la perfusion ayant entraîné l'abandon du traitement par GAZYVA ont été signalées chez 2 % des patients de l'étude BO21223.

Au cours de l'étude MO40597, qui visait à caractériser le profil d'innocuité des perfusions de courte durée (environ 90 minutes) de GAZYVA après le cycle 1 chez les patients atteints d'un LF non traité auparavant, l'incidence, la gravité et les types des symptômes de RP ont été semblables à ceux observés chez les patients chez qui les perfusions étaient administrées à la vitesse habituelle. Au cours de l'étude MO40597, après le cycle 2, l'incidence des réactions liées à la perfusion (tous les grades) était de 11,8 % dans la population évaluable pour l'innocuité et de 11,3 % chez les patients ayant reçu GAZYVA en perfusion de courte durée. L'incidence a diminué lors des cycles subséquents. Deux patients ont mis fin au traitement à l'étude en raison de réactions liées à la perfusion au cours du cycle 1. Aucun patient n'a mis fin au traitement à l'étude en raison de réaction liée à la perfusion au cours du cycle 2 ou des cycles subséquents avec la perfusion de courte durée.

Neutropénie

Leucémie lymphoïde chronique

L'incidence de neutropénie était plus élevée dans le groupe recevant GAZYVA en association avec le chlorambucil par rapport au groupe recevant l'association de rituximab et de chlorambucil. La neutropénie s'est résolue spontanément ou avec des facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF). Des cas de neutropénie prolongée (2 % dans le groupe traité par GAZYVA et le chlorambucil et 4 % dans le groupe recevant le rituximab et le chlorambucil) et de neutropénie d'apparition tardive (16 % dans le groupe recevant GAZYVA et le chlorambucil et 12 % dans le groupe recevant le rituximab et le chlorambucil) ont aussi été rapportés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Dans le cadre de l'étude GAO4753g, l'incidence de neutropénie était supérieure dans le groupe GAZYVA plus bendamustine comparativement au groupe recevant la bendamustine seule. Des cas de neutropénie prolongée (3 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine) et de neutropénie d'apparition tardive (7 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine) ont aussi été rapportés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'incidence de neutropénie était plus élevée au cours du traitement par GAZYVA en association avec la bendamustine (31 %) qu'au cours du traitement par GAZYVA en monothérapie (12 %).

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, l'incidence de neutropénie pendant toute la durée de l'étude a été supérieure dans le groupe GAZYVA plus bendamustine comparativement au groupe recevant la bendamustine seule. Des cas de neutropénie prolongée (3 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine) et de neutropénie d'apparition tardive (8 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine) ont aussi été rapportés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'incidence de neutropénie était plus élevée au cours du traitement par GAZYVA en association avec la bendamustine (32 %) qu'au cours du traitement par GAZYVA en monothérapie (15 %).

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Dans le cadre de l'étude BO21223, l'incidence de neutropénie était plus élevée dans le groupe de traitement par GAZYVA (53 %) que dans le groupe de traitement par le rituximab (47 %). Des cas de neutropénie prolongée (1 %) et de neutropénie d'apparition tardive (4 %) ont aussi été signalés dans le groupe de traitement par GAZYVA. L'incidence de neutropénie était plus élevée au cours du traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie (45 %) qu'au cours du traitement par GAZYVA en monothérapie (20 %).

Infection

Leucémie lymphoïde chronique

L'incidence des infections dans le groupe recevant GAZYVA plus le chlorambucil (38 %) était semblable à celle observée dans le groupe recevant le rituximab plus le chlorambucil (37 %); l'incidence des manifestations indésirables de grades 3–5 était de 12 % et de 14 %, respectivement. Des infections mortelles ont été signalées chez 2 patients (1 %) du groupe GAZYVA plus chlorambucil et chez 2 patients (1 %) du groupe rituximab plus chlorambucil dans le cadre de l'étude BO21004/CLL11.

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Dans le cadre de l'étude GAO4753g, l'incidence des infections était de 66 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 57 % dans le groupe bendamustine (des manifestations de grades 3–5 ayant été signalées chez 18 % et 17 % de ces patients, respectivement, et des manifestations mortelles étant survenues chez 5 patients [2,5 %] et 7 patients [3,5 %], respectivement).

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, l'incidence des infections pendant toute la durée de l'étude a été de 68 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 59 % dans le groupe bendamustine (des manifestations de grades 3–5 ayant été signalées chez 23 % et 19 % de ces patients, respectivement, et des manifestations mortelles étant survenues chez 6 patients [2,9 %] et 7 patients [3,4 %], respectivement).

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Dans le cadre de l'étude BO21223, l'incidence des infections était de 81 % dans le groupe traité par GAZYVA et de 73 % dans le groupe traité par le rituximab, des manifestations de grades 3–4 ayant été rapportées chez 21 % et 17 % de ces patients, respectivement. Des réactions mortelles (grade 5) ont été signalées chez 15 patients (2,1 %) du groupe de traitement par GAZYVA et 4 patients (0,6 %) du groupe de traitement par le rituximab.

L'incidence des infections de grades 3–4 dans le groupe GAZYVA (14 %) et le groupe rituximab (16 %) était plus faible chez les patients qui avaient reçu un G-CSF en prophylaxie comparativement aux patients n'ayant pas reçu une telle prophylaxie (24 % dans le groupe de traitement par GAZYVA et 18 % dans le groupe de traitement par le rituximab). Chez les patients ayant reçu un G-CSF en prophylaxie, l'incidence des infections mortelles était de 2 % dans le groupe GAZYVA et de 0 % dans le groupe rituximab. Chez les patients n'ayant pas reçu un G-CSF en prophylaxie, l'incidence des infections mortelles était de 2 % dans le groupe GAZYVA et de moins de 1 % dans le groupe rituximab.

Thrombopénie

Leucémie lymphoïde chronique

Dans le cadre de l'étude BO21004, l'incidence globale de thrombopénie signalée en tant que réaction indésirable était plus élevée dans le groupe recevant GAZYVA et le chlorambucil (16 %) que dans le groupe recevant le rituximab et le chlorambucil (7 %), l'incidence des cas de grades 3–4 étant de 11 % et de 3 %, respectivement. La différence dans les incidences entre les groupes de traitement s'explique par les manifestations indésirables survenues au cours du premier cycle. L'incidence de thrombopénie (tous grades confondus) survenue au cours du premier cycle était de 11 % dans le groupe sous GAZYVA et de 3 % dans le groupe sous rituximab, les cas de thrombopénie de grades 3–4 étant de 8 % et de 2 %, respectivement. Quatre pour cent des patients recevant GAZYVA et le chlorambucil ont présenté une thrombopénie aiguë (survenant dans les 24 heures après la perfusion de GAZYVA), comparativement à 1 % des patients traités par l'association du rituximab et du chlorambucil. L'incidence globale des manifestations hémorragiques et le nombre de manifestations hémorragiques mortelles étaient similaires entre les deux groupes, avec 3 dans le groupe recevant le rituximab et 4 dans le groupe recevant GAZYVA; cependant, toutes les manifestations hémorragiques mortelles qui se sont produites chez les patients du groupe GAZYVA (accident vasculaire cérébral, hémorragie alvéolaire, hématome sous-dural, accident vasculaire cérébral hémorragique) sont survenues au cours du cycle 1 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Dans le cadre de l'étude GAO4753g, l'incidence de thrombopénie était de 15 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 24 % dans le groupe bendamustine. Une thrombopénie a été signalée comme réaction indésirable grave chez 5 patients (2,5 %) dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et chez aucun des patients du groupe bendamustine. Une thrombopénie aiguë a été signalée dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. L'incidence de manifestations hémorragiques était de 11 % dans les deux groupes. Le taux de manifestations hémorragiques de grades 3–5 était de 4 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 3 % dans le groupe bendamustine. Aucune manifestation mortelle n'a été signalée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, l'incidence de thrombopénie pendant toute la durée de l'étude a été de 15 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 25 % dans le groupe bendamustine. Une thrombopénie a été signalée comme réaction indésirable grave chez 5 patients (2,5 %) dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et chez aucun des patients du groupe bendamustine. Une thrombopénie aiguë a été signalée dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. L'incidence de manifestations hémorragiques était de 12 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 11 % dans le groupe bendamustine. Le taux de manifestations hémorragiques de grades 3–5 était de 4 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine et de 2,5 % dans le groupe bendamustine. Aucune manifestation hémorragique mortelle n'a été signalée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Dans le cadre de l'étude BO21223, l'incidence de thrombopénie était de 13 % dans le groupe GAZYVA et de 8 % dans le groupe rituximab, l'incidence des manifestations de grades 3–4 étant de 7 % et de 3 %, respectivement. La différence dans les incidences entre les groupes de traitement s'explique par les manifestations indésirables survenues au cours du premier cycle. L'incidence de thrombopénie (tous grades confondus) au cours du premier cycle était de 9 % dans le groupe sous GAZYVA et de 3 % dans le groupe sous rituximab, les cas de thrombopénie de grades 3–4 étant de 5 % et de 1 %, respectivement. L'incidence de thrombopénie aiguë était supérieure dans le groupe de traitement par GAZYVA (1 %) comparativement au groupe de traitement par le rituximab (< 1 %). Lors de l'étude BO21223, l'incidence globale des manifestations hémorragiques était de 12 % dans les deux groupes. Le nombre de manifestations hémorragiques mortelles était identique entre les groupes de traitement, 2 manifestations mortelles ayant été rapportées dans chacun des groupes. Les 2 manifestations mortelles signalées dans le groupe GAZYVA étaient liées à une hémorragie gastro-intestinale.

Anomalies de la coagulation, notamment coagulation intravasculaire disséminée (CID)

Une CID a été signalée chez des patients qui recevaient GAZYVA pour le traitement d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un lymphome folliculaire (LF). Certains de ces cas ont été associés à des réactions liées à la perfusion et/ou au syndrome de lyse tumorale. Lors des trois plus vastes essais contrôlés commandités par l'entreprise dans le LF et dans la LLC (CLL11/BO21004, GALLIUM/BO21223, GADOLIN/GO01297/GAO4753g), on a recensé trois cas de CID (un cas grave et deux cas non graves) parmi un total de 1 135 patients traités par l'obinutuzumab. Les trois manifestations se sont produites dans les groupes traités par GAZYVA, dans les 1 ou 2 jours suivant la perfusion initiale; aucun cas n'a été signalé dans les groupes témoins. Tous les patients ont poursuivi le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

§Manifestations cardiaques

Leucémie lymphoïde chronique

Le taux de manifestations indésirables de nature cardiaque chez les patients atteints de LLC était plus élevé chez les patients traités par GAZYVA et le chlorambucil comparativement aux patients traités par le rituximab et le chlorambucil (15 % contre 10 %, respectivement). La différence était due en majeure partie aux tachycardies (7 % contre 3 %) découlant d'une réaction liée à la perfusion. L'incidence de manifestations indésirables cardiaques graves était similaire dans le groupe recevant GAZYVA et le chlorambucil et le groupe recevant le rituximab et le chlorambucil (6 % contre 4 %). Deux manifestations cardiaques fatales ont été signalées dans le groupe recevant GAZYVA et le chlorambucil, contre 5 dans le groupe recevant le rituximab et le chlorambucil.

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Les manifestations indésirables de nature cardiaque ont été plus fréquentes chez les patients atteints de LNH recevant GAZYVA plus bendamustine que dans le groupe bendamustine (11 % vs 6 % respectivement). On a observé des manifestations indésirables graves de nature cardiaque chez 3 (2 %) des patients dans le groupe bendamustine, comparativement à 7 (3,4 %) dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. Le tiers des manifestations ont eu lieu pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui ont suivi.

Dans l'analyse finale de l'étude GAO4753g, de plus grandes fréquences de manifestations indésirables de nature cardiaque ont été observées chez les patients atteints de LNH recevant GAZYVA plus bendamustine que dans le groupe bendamustine (12 % vs 6 % respectivement). On a observé des manifestations indésirables graves de nature cardiaque chez 2 % des patients dans le groupe bendamustine, comparativement à 3 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. Cinq des 25 patients du groupe GAZYVA plus bendamustine et 2 des 13 patients du groupe bendamustine ont présenté des manifestations indésirables de nature cardiaque pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui ont suivi.

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Des taux plus élevés de manifestations indésirables de nature cardiaque ont été observés dans le groupe GAZYVA plus chimiothérapie que dans le groupe rituximab plus chimiothérapie (16,0 % contre 10,5 % respectivement). La différence était due en majeure partie aux tachycardies (3,2 % contre 1,7 % respectivement), à la fibrillation auriculaire (2,6 % contre 1,6 %), à la bradycardie (1,3 % contre 0,3 %) et à la bradycardie sinusale (1,0 % contre 0,0 %), découlant généralement d'une réaction liée à la perfusion. Des manifestations graves de nature cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe GAZYVA plus chimiothérapie que dans le groupe rituximab plus chimiothérapie (5,9 % contre 2 % respectivement). Une manifestation cardiaque fatale est survenue chez 2 patients dans chacun des groupes de traitement.

Perforation gastro-intestinale

Des cas graves de perforation gastro-intestinale ont été signalés chez des patients recevant GAZYVA, principalement en traitement du LNH. Dans l'étude GAO4753g, il y a eu 3 cas de perforation gastro-intestinale chez 2 patients (1 %), deux de grade 2 et un de grade 3. Un de ces cas était grave.

Dans le cadre de l'étude BO21223, des perforations gastro-intestinales (une de grade 4, deux de grade 3 et deux de grade 2) ont été signalées chez 5 patients (0,7 %) dans le groupe GAZYVA plus chimiothérapie et chez 3 patients (0,4 %) (grade 2 dans les 3 cas) dans le groupe rituximab plus chimiothérapie. Trois des 5 manifestations gastro-intestinales dans le groupe GAZYVA plus chimiothérapie étaient graves, alors qu'aucune de ces manifestations dans le groupe rituximab plus chimiothérapie n'était grave.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Manifestations indésirables peu fréquentes (< 1 %) lors des études cliniques (étude BO21004/CLL11, volets 1a et 2) sur la LLC

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie hémolytique auto-immune, insuffisance médullaire, toxicité médullaire, granulopénie, hémolyse, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique, lymphopénie, anémie microcytaire, pancytopénie

Troubles cardiaques : syndrome coronarien aigu, angor, flutter auriculaire, tachycardie auriculaire, thrombose auriculaire, bradycardie due à un bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, rythme nodal, épanchement péricardique, tachyarythmie, tachycardie, arythmie ventriculaire

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch)

Troubles auditifs et labyrinthiques : otalgie, perte auditive, hypoacousie, acouphène

Troubles visuels : cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire, trouble oculaire, douleur oculaire, larmolement, hyperémie oculaire, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, opacités vitréennes

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, symptôme abdominal, fissure anale, stomatite aphteuse, ascite, polype buccal, lèvres gercées, dysphagie, entérocolite, flatulence, gastrite, douleur gingivale, émission de selles sanglantes, hernie inguinale, ulcères buccaux, œsophagite, pancréatite aiguë, paresthésie buccale, polype rectal, trouble dentaire, perte de dents, mal de dents

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : gêne thoracique, mort, sensation de froid, sensation de chaleur, détérioration générale de la santé physique, trouble de la cicatrisation, syndrome grippal, phlébite au point de perfusion, malaise, inflammation des muqueuses, œdème, douleur, baisse de l'indice fonctionnel, douleurs vertébrales

Troubles hépatobiliaires : calculs du canal cholédoque, colique biliaire, affection des voies biliaires, cholécystite, cholélithiase, hépatite, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatopathie

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique, immunodéficiences secondaires

Infections et infestations : abcès buccal, infection bactérienne, candidose, cystite, dacryocystite, sepsie liée à un dispositif, diverticulite, otite, endocardite, entérocolite infectieuse, érysipèle, infection due à *Escherichia*, sepsie due à *Escherichia*, infection oculaire, folliculite, mycose, mycose cutanée, gangrène, gastroentérite, infection des voies gastro-intestinales, infection à l'herpèsvirus, zona ophtalmique, infection, exacerbation infectieuse d'une bronchectasie, grippe, laryngite, abcès au foie, infection localisée, sepsie neutropénique, candidose œsophagienne, candidose orale, mycose buccale, ostéomyélite, otite externe fongique, pneumonie grippale, sepsie pulmonaire, tuberculose pulmonaire, pyélonéphrite, infection respiratoire virale, sepsie, arthrite septique à staphylocoques, choc septique, sialoadénite, broncho-sinusite, sinusite, infection cutanée, sepsie à streptocoques, abcès sous-cutané, surinfection bactérienne, infection dentaire, infection vaginale, candidose vulvo-vaginale, infection de plaies

Blessures, intoxications et complications liées aux interventions : blessure au dos, contusion, épicondylite, lésion oculaire, fracture du col du fémur, fracture de l'avant-bras, blessure à la tête, lacération, blessure aux membres, fractures multiples, déchirure musculaire, claquage musculaire, surdosage, fracture pubienne, fracture du radius, thrombose de shunt, lésion du tissu mou, fracture par tassement vertébral, fracture vertébrale, hématome sous-dural, hémorragie sous-durale, déchirure d'un tendon, fracture de vertèbres dorsales, fracture du tibia, fracture du poignet

Investigations : élévation de l'aspartate aminotransférase, hausse de la numération des basophiles, élévation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatininémie, hausse de la glycémie, baisse de l'immunoglobuline G sérique, baisse des taux sériques de potassium, augmentation de la tension artérielle, élévation de l'urée sanguine, hausse des taux sériques d'acide urique, baisse du taux d'hémoglobine, hausse des taux d'enzymes hépatiques, hausse du rapport international normalisé, baisse du nombre de lymphocytes, hausse de la teneur des hématies en hémoglobine, hausse de la numération des monocytes, diminution du pH urinaire, baisse de la ferritinémie, élévation des transaminases

Troubles métaboliques et nutritionnels : mort cellulaire, diabète sucré, goutte, hypercalcémie, hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, carence en fer, surcharge en fer, malnutrition, polydipsie, diabète de type 2, carence en vitamine B₁₂

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, bursite, douleur lombaire, arthrite goutteuse, douleur à l'aîne, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie, douleur au cou, arthrose, douleur à la mâchoire, syndrome de la coiffe des rotateurs, sténose vertébrale, tendinite

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris) : adénocarcinome gastrique, adénocarcinome du côlon, cancer du côlon, fibromatose, kératoacanthome, adénocarcinome pulmonaire, syndrome myélodysplasique, myélome des cellules plasmiques, cancer de la prostate, adénocarcinome rectal, hypernéphrome, schwannome, kératose séborrhéique, carcinome épidermoïde, carcinome spinocellulaire pulmonaire

Troubles neurologiques : agueusie, ataxie, trouble de l'équilibre, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, dysesthésie, dysarthrie, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hypoesthésie, léthargie, perte de conscience, encéphalopathie métabolique, neuropathie périphérique, intolérance orthostatique, présyncope, syndrome des jambes sans repos, sciatique, syncope, céphalées de tension, tremblement, névralgie essentielle du trijumeau

Troubles psychiatriques : agitation, apathie, état confusionnel, délire, dépression, désorientation, détresse émotionnelle, hallucination, symptôme psychiatrique, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance prérénale aiguë, douleur vésicale, dysurie, hématurie, néphrolithiase, nycturie, pollakiurie, protéinurie, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : épидидymite, hypertrophie testiculaire, orchite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire aigu, maladie pulmonaire obstructive chronique, dysphonie, dyspnée d'effort, hoquet, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, inflammation laryngée, congestion nasale, gêne oropharyngée, ulcération pharyngienne, épanchement pleural, pneumonite, pneumothorax, toux productive, hémorragie pulmonaire alvéolaire, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire, rhinorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, kératose actinique, ampoule, escarre, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, éruption cutanée médicamenteuse, peau sèche,

ecchymose, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, pétéchies, prurit généralisé, psoriasis, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, dermatite séborrhéique, trouble de la peau, fissures cutanées, lésion cutanée, réaction cutanée, urticaire

Interventions chirurgicales et médicales : arthroplastie du genou, extraction dentaire

Troubles vasculaires : fluctuation de la tension artérielle, syndrome de fuite capillaire, thrombose veineuse profonde, macroangiopathie diabétique, bouffées congestives, hématome, hémorragie, bouffées de chaleur, crise hypertensive, lymphœdème, hypotension orthostatique, thrombose artérielle périphérique, ischémie périphérique, phlébite superficielle, syndrome de la veine cave supérieure, thrombophlébite superficielle, thrombose, ulcère variqueux, thrombose veineuse

Manifestations indésirables peu fréquentes (< 1 %) lors des études cliniques (étude GAO4753g) sur le LNH

Troubles sanguins et lymphatiques : agranulocytose, hypoglobulinémie, lymphadénopathie, purpura thrombopénique

Troubles cardiaques : palpitations, angine de poitrine, infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire, coronaropathie, thrombus intracardiaque, bradycardie sinusale

Troubles auditifs et labyrinthiques : hypoacousie, acouphène, bouchon de cérumen, surdité unilatérale, gêne de l'oreille

Troubles visuels : chalazion, cataracte, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, hématome de la paupière, glaucome, œdème périorbitaire, uvéite, baisse de l'acuité visuelle

Troubles gastro-intestinaux : ulcère anal, stomatite aphteuse, gastrite, gêne abdominale, hématochézie, odynophagie, douleur buccale, haut-le-cœur, hernie abdominale, fissure anale, halitose, lèvres gercées, gastrite chronique, caries dentaires, diarrhée hémorragique, décoloration des selles, empoisonnement alimentaire, bruits gastro-intestinaux anormaux, iléus, hernie inguinale, perforation intestinale, gonflement de la bouche, érythème de la muqueuse buccale, pancréatite, hypertrophie de la glande parotide, langue saburrale, ulcération de la langue

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleur axillaire, induration, érythème au point d'insertion du cathéter, hématome au point d'insertion du cathéter, gonflement au point d'insertion du cathéter, intolérance au médicament, hypersensibilité au point d'injection, induration au point d'injection, sensation de corps étranger, sensibilité

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, cholestase, stéatose hépatique, insuffisance hépatique, troubles hépatiques

Troubles immunitaires : allergie au milieu de contraste, maladie du greffon contre l'hôte, hypersensibilité

Infections et infestations : infection, infection oculaire, herpès, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie atypique, chorioretinite à cytomégalovirus, diverticulite, furoncle, laryngite, infection virale

des voies respiratoires inférieures, sino-bronchite, infection cutanée aux staphylocoques, abcès dentaire, mycose vulvo-vaginale, abcès abdominal, abcès à un membre, acrodermatite, sinusite aiguë, infection bactérienne, bronchiolite, infection à *Campylobacter*, infection à *Candida*, sinusite chronique, cystite, cystite à *Escherichia*, érysipèle, sepsie fongique, gastroentérite à salmonelles, gastroentérite virale, herpès génital, infection à l'aine, labyrinthite, infection de la lèvre, infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire à *Pseudomonas*, maladie de Lyme, infection du lit unguéal, abcès nasal, infection péniennne, sepsie à *Pseudomonas*, salmonellose, expectorations purulentes, sepsie staphylococcique, abcès à la langue, tonsillite, infection bactérienne des voies urinaires, urosepsie, infection de la plaie

Blessures, intoxications et complications liées aux interventions : contusion, fracture de la main, morsure d'arthropode, réaction au milieu de contraste, fracture des os faciaux, fracture de la hanche, lésion unguéale, fracture du radius, sérome, abrasion cutanée, plaie cutanée, coup de soleil, rupture synoviale, brûlure thermique, fracture de dent, fracture du cubitus, pseudo-anévrisme vasculaire

Investigations : hausse de la créatininémie, hausse de l'alanine-aminotransférase, hausse de l'aspartate aminotransférase, baisse de la numération en lymphocytes B, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, baisse du calcium sanguin, hausse de la glycémie, baisse de l'immunoglobuline G sérique, baisse du fer sérique, hausse de la thyrostimuline (TSH) sanguine, hausse de la température corporelle, hausse de la clairance de la créatinine rénale, baisse des immunoglobulines, baisse de la numération plaquettaire, anomalie de l'axe QRS, augmentation du débit urinaire, hausse du tour de taille

Troubles métaboliques et nutritionnels : goutte, déséquilibre électrolytique, altération de la tolérance au glucose, hyperlipidémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, diabète de type 2

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur au flanc, faiblesse musculaire, douleur aux tendons, arthrite, hémorragie musculaire, gêne musculosquelettique, ostéite, polymyalgie rhumatismale, trouble rhumatismal, kyste synovial, tendinite, masse au niveau des membres supérieurs

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris) : leucémie myéloïde aiguë, mélanome malin, neurinome de l'acoustique, cancer de la vessie, maladie de Bowen, cancer colorectal, méningiome, polycythémie primitive, cancer du rein, kératose séborrhéique, lymphome à cellules T

Troubles neurologiques : léthargie, trouble de la mémoire, névralgie, névralgie post-herpétique, sensation de brûlure, syndrome du tunnel carpien, dysesthésie, hyperesthésie, parosmie, neuropathie motrice périphérique, syndrome des jambes sans repos, sédation, céphalées sinusales, somnolence, œdème cérébral vasogénique

Troubles psychiatriques : agitation, délire, diminution de la libido, manie, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, hématurie, insuffisance rénale chronique, spasme de la vessie, baisse de la fréquence de miction, lithiase rénale, polyurie, strangurie, obstruction urétérale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hémorragie vaginale, douleur mammaire, gynécomastie, prostatite, inflammation utérine, sécheresse vulvo-vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, hoquet, asthme, hémoptysie, pneumopathie interstitielle, douleur pleurétique, rhinite allergique, décoloration des expectorations, bronchite chronique, obstruction nasale, hypersécrétion sinusale paranasale, pneumonie par aspiration, pneumothorax, trouble sinusal, syndrome d'apnées du sommeil

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : ampoule, éruption médicamenteuse, dermatite, érythrose, éruption papuleuse, acné, dermatite allergique, hyperkératose, pétéchies, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption érythémateuse, rosacée, exfoliation cutanée, masse cutanée, réaction cutanée, dermatite solaire, éruption cutanée toxique

Circonstances sociales : hospitalisation sociale

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique, bouffées de chaleur, crise hypertensive, lymphœdème, trouble vasculaire périphérique, maladie veineuse périphérique, thrombose de la veine sous-clavière, thrombophlébite superficielle, insuffisance vasculaire, douleur vasculaire, trouble veineux, sténose veineuse

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Leucémie lymphoïde chronique

Les anomalies du bilan de laboratoire observées au cours du traitement après le début de l'étude BO21004/CLL11 sont présentées au [Tableau 12](#) et au [Tableau 13](#).

Tableau 12 Anomalies des paramètres de laboratoire relevées après le début de l'étude par grade CTCAE du NCI survenues à une incidence $\geq 5\%$ et $\geq 2\%$ plus élevée dans le groupe GAZYVA de l'étude BO21004/CLL11 (volet 1a)

Investigations	Chlorambucil n = 116		GAZYVA + chlorambucil n = 241	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Chimie sanguine				
Hypocalcémie	38 (33)	2 (2)	91 (38)	7 (3)
Hyperkaliémie	21 (18)	3 (3)	80 (33)	12 (5)
Hausse de la créatininémie	23 (20)	2 (2)	72 (30)	1 (<1)
Hyponatrémie	14 (12)	3 (3)	72 (30)	20 (8)
Hausse de l'AST (SGOT)	18 (16)	0 (0)	71 (29)	3 (1)
Hausse de l'ALT (SGPT)	18 (16)	0 (0)	65 (27)	4 (2)
Hypoalbuminémie	17 (15)	1 (<1)	56 (23)	1 (<1)
Hausse de la phosphatase alcaline	13 (11)	0 (0)	44 (18)	0 (0)
Hypokaliémie	6 (5)	1 (<1)	35 (15)	3 (1)
Hématologie				
Leucopénie	14 (12)	1 (< 1)	202 (84)	89 (37)

Investigations	Chlorambucil n = 116		GAZYVA + chlorambucil n = 241	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Lymphopénie	11 (9)	3 (3)	192 (80)	97 (40)
Neutropénie	62 (53)	31 (27)	189 (78)	115 (48)

Tableau 13 Anomalies des paramètres de laboratoire relevées après le début de l'étude par grade CTCAE du NCI survenues à une incidence $\geq 5\%$ et $\geq 2\%$ plus élevée dans le groupe GAZYVA de l'étude BO21004/CLL11 (volet 2)

Investigations	Rituximab + chlorambucil n = 321		GAZYVA + chlorambucil n = 336	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)
Chimie sanguine				
Hypocalcémie	102 (32)	3 (<1)	124 (37)	9 (3)
Hyperkaliémie	102 (32)	11 (3)	104 (31)	14 (4)
Hausse de l'ALT (SGPT)	68 (21)	4 (1)	93 (28)	7 (2)
Hausse de l'AST (SGOT)	68 (21)	3 (<1)	91 (27)	7 (2)
Hyponatrémie	59 (18)	8 (2)	87 (26)	23 (7)
Hypoalbuminémie	52 (16)	1 (<1)	78 (23)	1 (<1)
Hématologie				
Leucopénie	200 (62)	50 (16)	281 (84)	117 (35)
Lymphopénie	162 (50)	52 (16)	269 (80)	131 (39)
Neutropénie	221 (69)	131 (41)	257 (76)	155 (46)
Thrombopénie	127 (40)	26 (8)	160 (48)	44 (13)
Anémie	118 (37)	31 (10)	130 (39)	35 (10)

Une hausse transitoire des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT, ALP) a été observée peu après la première perfusion de GAZYVA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Lymphome non hodgkinien

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Pendant toute la durée de l'étude GAO4753g, qui portait sur le traitement d'induction par GAZYVA plus bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie, les anomalies hématologiques les plus souvent signalées (quel qu'en soit le grade) étaient la lymphopénie (99 %), la leucopénie (86 %), le faible taux d'hémoglobine (83 %), la thrombopénie (77 %) et la neutropénie (75 %). Les anomalies hématologiques de grades 3–4 les plus souvent signalées étaient la lymphopénie (93 %), la neutropénie (52 %) et la leucopénie (47 %). Les anomalies biochimiques (quel qu'en soit le grade) les plus souvent signalées étaient le taux élevé de créatinine (87 %), la faible clairance de la créatinine corrigée en fonction de la surface corporelle (66 %) et la faible clairance de la créatinine (58 %). Les anomalies biochimiques de grades 3–4 les plus souvent signalées étaient le taux élevé d'acide urique (15 %), le faible taux de phosphore (7 %) et la faible clairance de la créatinine (6 %).

Pendant la phase de traitement en monothérapie par GAZYVA de l'étude GAO4753g, les anomalies hématologiques les plus souvent signalées étaient la lymphopénie (80 %), la leucopénie (63 %), le faible taux d'hémoglobine (50 %) et la neutropénie (46 %). Les anomalies de laboratoire hématologiques de grades 3–4 les plus souvent signalées étaient la lymphopénie (52 %), la neutropénie (27 %) et la leucopénie (20 %). Dans la phase de traitement par GAZYVA en monothérapie, les anomalies biochimiques les plus souvent signalées étaient l'hypercréatininémie (69 %), la baisse de la clairance de la créatinine (43 %), l'hypophosphatémie (25 %), la hausse de l'AST (SGOT) (24 %) et de l'ALT (SGPT)

(21 %). Les anomalies biochimiques de grades 3–4 les plus souvent signalées étaient l’hypophosphatémie (5 %) et l’hyponatrémie (3 %).

Dans l’analyse finale de l’étude GAO4753g, pendant la phase de traitement par GAZYVA en monothérapie, les anomalies hématologiques ou biochimiques les plus souvent signalées, en plus de celles notées dans l’analyse primaire, étaient la thrombopénie (37 %) et le taux élevé d’acide urique (3 %).

Tableau 14 Anomalies des paramètres de laboratoire relevées après le début de l’étude par grade CTCAE du NCI chez ≥ 5 % des patients atteints de LNHi et ≥ 2 % de plus dans le groupe GAZYVA plus bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie dans l’étude GAO4753g^{a,b}

Investigations	Bendamustine n = 198		GAZYVA + bendamustine n = 194	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)
Chimie sanguine				
Hypercréatininémie	183 (92)	4 (2)	169 (87)	8 (4)
Clairance de la créatinine (baisse)	120 (61)	7 (4)	113 (58)	11 (6)
Hypophosphatémie	75 (38)	14 (7)	80 (41)	14 (7)
Hypocalcémie	51 (26)	3 (2)	73 (38)	3 (2)
Hausse de l’ALT (SGPT)	62 (31)	7 (4)	68 (35)	2 (1)
Hématologie				
Lymphopénie	196 (99)	169 (85)	192 (99)	181 (93)
Leucopénie	174 (88)	67 (34)	166 (86)	92 (47)
Neutropénie	153 (77)	84 (42)	145 (75)	100 (52)

^a Différence de 2 % dans les anomalies de tous les grades ou de grades 3–4

^b Comprend toute la durée de l’étude (induction, monothérapie et suivi)

Dans l’analyse finale de l’étude GAO4753g, les anomalies des paramètres de laboratoire relevées après le début de l’étude chez ≥ 5 % des patients atteints de LNHi (tous grades confondus) et à une fréquence ≥ 2 % plus élevée (tous grades confondus) dans le groupe GAZYVA plus bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie (n = 204) que dans le groupe bendamustine (n = 203) étaient l’hypophosphatémie (45 %), l’hypocalcémie (42 %), la hausse de l’ALT (39 %), la prolongation du temps de céphaline activée (30 %) et l’hyperbilirubinémie (22 %).

Lymphome non hodgkinien indolent non traité auparavant

Au cours de la phase d’induction du traitement par GAZYVA, les anomalies hématologiques les plus souvent rapportées (incidence ≥ 1 %) étaient les suivantes : lymphopénie (96 %), leucopénie (88 %), neutropénie (77 %), anémie (72 %), thrombopénie (65 %), leucocytose (2 %), hausse du rapport international normalisé (1 %) et taux d’hémoglobine élevé (1 %). Les anomalies de laboratoire hématologiques de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées au cours de la phase d’induction étaient les suivantes : lymphopénie (82 %), neutropénie (50 %), leucopénie (43 %), thrombopénie (10 %) et anémie (4 %).

Au cours de la phase d'induction du traitement par GAZYVA, les anomalies biochimiques les plus souvent rapportées (incidence ≥ 1 %) étaient les suivantes : taux élevé de créatinine (78 %), taux élevé de lactate-déshydrogénase (73 %), baisse de la clairance de la créatinine corrigée en fonction de la surface corporelle (51 %), baisse de la clairance de la créatinine (46 %), hausse de l'ALT (SGPT) (40 %), hausse de l'AST (SGOT) (34 %), hypoalbuminémie (31 %), hypoprotéinémie (29 %), hyperuricémie (28 %), hyperphosphatémie (26 %), hypocalcémie (25 %), hypophosphatémie (23 %), hyponatrémie (20 %), hyperbilirubinémie (18 %), hypokaliémie (15 %), hyperkaliémie (14 %), hypernatrémie (8 %), hypercalcémie (6 %) et hyperprotéinémie (3 %). Les anomalies biochimiques de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées étaient les suivantes : hyperuricémie (28 %), hypophosphatémie (3 %), hyponatrémie (2 %), baisse de la clairance de la créatinine (2 %), baisse de la clairance de la créatinine corrigée en fonction de la surface corporelle (2 %) et hausse de l'ALT (SGPT) (1 %).

Au cours de la phase de monothérapie par GAZYVA, les anomalies hématologiques les plus souvent rapportées (incidence ≥ 1 %) étaient les suivantes : lymphopénie (80 %), leucopénie (64 %), neutropénie (47 %), anémie (39 %) et thrombopénie (30 %). Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées au cours de la phase de monothérapie étaient les suivantes : lymphopénie (38 %), neutropénie (20 %), leucopénie (12 %), anémie (1 %) et thrombopénie (1 %).

Au cours de la phase de monothérapie par GAZYVA, les anomalies de laboratoire de chimie sanguine les plus souvent rapportées (incidence ≥ 1 %) étaient les suivantes : hausse du taux de créatinine (82 %), hausse du taux de lactate-déshydrogénase (71 %), hypophosphatémie (30 %), hausse de l'ALT (SGPT) (28 %), hypocalcémie (16 %), hyperkaliémie (15 %), hyponatrémie (14 %), hypoalbuminémie (14 %), hyperbilirubinémie (13 %), hypokaliémie (12 %), hypernatrémie (12 %) et hyperuricémie (3 %). Les anomalies biochimiques de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées au cours de la phase de monothérapie étaient les suivantes : hypophosphatémie (4 %), hyperuricémie (3 %), hyponatrémie (2 %) et baisse de la clairance de la créatinine (1 %).

Tableau 15 Anomalies des paramètres de laboratoire relevées après le début de l'étude par grade CTCAE du NCI chez ≥ 5 % des patients atteints de LNHi non traité auparavant et au moins 2 % de plus dans le groupe GAZYVA plus chimiothérapie suivi de GAZYVA en monothérapie^a

Anomalies des paramètres de laboratoire	Rituximab + chimiothérapie suivi du rituximab en monothérapie n = 692		GAZYVA + chimiothérapie suivi de GAZYVA en monothérapie n = 698	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Chimie sanguine				
Hausse de la créatinine	593 (86)	5 (<1)	616 (88)	6 (<1)
Hausse du taux de lactate-déshydrogénase	554 (80)	3 (<1)	587 (84)	3 (<1)
Hausse de l'ALT (SGPT)	300 (43)	15 (2)	358 (51)	17 (2)
Hausse de l'AST (SGOT)	285 (41)	10 (1)	316 (45)	10 (1)
Hypophosphatémie	229 (33)	37 (5)	251 (36)	38 (5)
Hypoalbuminémie	190 (27)	7 (1)	249 (36)	10 (1)
Hypocalcémie	171 (25)	4 (<1)	221 (32)	5 (<1)
Hyperuricémie	163 (24)	163 (24)	208 (30)	208 (30)

Anomalies des paramètres de laboratoire	Rituximab + chimiothérapie suivi du rituximab en monothérapie n = 692		GAZYVA + chimiothérapie suivi de GAZYVA en monothérapie n = 698	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3–4 n (%)
Hyponatrémie	140 (20)	21 (3)	187 (27)	29 (4)
Hyperkaliémie	118 (17)	5 (<1)	161 (23)	8 (1)
Hypernatrémie	89 (13)	0 (0)	111 (16)	2 (<1)
Hématologie				
Lymphopénie	661 (96)	462 (67)	677 (97)	580 (83)
Leucopénie	611 (88)	265 (38)	639 (92)	332 (48)
Neutropénie	524 (76)	341 (49)	579 (83)	404 (58)
Thrombopénie	352 (51)	28 (4)	474 (68)	74 (11)

^a Différence de 2 % dans les anomalies de tous les grades ou de grade 3 ou 4.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucune réaction indésirable supplémentaire n'a été signalée après la commercialisation du produit pour les indications approuvées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'a été menée sur GAZYVA, et un risque d'interactions de GAZYVA avec des médicaments concomitants ne peut être écarté.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

GAZYVA est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 de type II (isotype IgG1) modifié par glyco-ingénierie. Le produit cible la boucle extracellulaire de l'antigène transmembranaire CD20 qui est exprimé à la surface des précurseurs des lymphocytes B et des lymphocytes B matures malins et non malins, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les prolymphocytes B, les plasmocytes normaux et les autres tissus sains. La glycosylation du fragment Fc de GAZYVA lui confère une plus grande affinité pour les récepteurs FcγRIII à la surface des cellules effectrices de l'immunité, comme les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes, par rapport aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie.

Dans les études non cliniques, GAZYVA induit la mort des cellules de façon directe et déclenche une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une phagocytose anticorps dépendante (ADCP) par le recrutement de cellules effectrices immunitaires FcγRIII positives^{1,4,5,6,7,8,9}. De plus, GAZYVA médie un faible degré de cytotoxicité dépendant du complément (CDC)¹. Dans des modèles animaux, GAZYVA provoque une déplétion des lymphocytes B et une efficacité antitumorale puissantes^{1,10}.

Comparativement aux anticorps anti CD20 de type I, GAZYVA, un anticorps de type II, se caractérise par une induction amplifiée de la mort cellulaire directe accompagnée d'une réduction de la CDC. Comparativement aux anticorps anti-CD20 non produits par glyco-ingénierie, GAZYVA est caractérisé par une plus grande cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante et une plus grande phagocytose, conséquence de la glycosylation. Cela se traduit par une déplétion des lymphocytes B et une efficacité antitumorale supérieures dans les modèles animaux.

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude clinique pivot BO21004/CLL11 chez des patients atteints de LLC, 91 % des patients traités par GAZYVA évaluable (40/44) affichaient une déplétion des cellules B (définie par un nombre de lymphocytes B CD19+ inférieur à $0,07 \times 10^9/l$) au terme de la période de traitement; déplétion qui s'est maintenue durant les six premiers mois du suivi. La récupération des lymphocytes B a été observée après 12 à 18 mois de suivi chez 35 % (14/40) des patients dont la maladie n'avait pas progressé et chez 13 % (5/40) des patients en progression.

Dans l'étude GAO4753g, sur les 121 patients ayant obtenu un résultat pour les cellules B, 116 présentaient une déplétion des cellules B lors de la dernière administration d'obinutuzumab. Il est impossible d'évaluer la guérison en raison du petit nombre de patients ayant été suivis pendant une durée suffisante à la date limite de collecte des données. De 6 à 12 mois après la dernière administration d'obinutuzumab, les cellules B avaient été évaluées chez 26 patients et s'étaient rétablies chez 1 de ces 26 patients. On disposait des résultats de l'évaluation des cellules B pour les 11 patients qui avaient été suivis pendant au moins 12 mois; les numérations s'étaient rétablies chez 2 de ces patients.

Dans le cadre de l'étude clinique pivot menée chez des patients atteints de LNHi (étude GAO4753g/GADOLIN), 97 % (171/176) des patients évaluable traités par GAZYVA affichaient une déplétion des lymphocytes B à la fin de la période de traitement, et chez 97 % (61/63) d'entre eux, cette déplétion a persisté plus de 6 mois après l'administration de la dernière dose. La récupération des lymphocytes B a été observée après 12 à 18 mois de suivi chez 11 % (5/46) des patients évaluable.

10.3 Pharmacocinétique

Durant la phase II de l'étude BO20999, une cohorte de patients atteints de LLC a reçu l'obinutuzumab en monothérapie (1 000 mg les jours 1, 8 et 15 du premier cycle et 1 000 mg aux cycles 2 à 8).

Absorption

GAZYVA est administré par voie intraveineuse. Aucune étude clinique n'a porté sur les autres voies d'administration. Dans l'étude BO20999 (phase II chez les patients atteints de LLC), après la perfusion au jour 1 du cycle 8 chez les patients atteints de LLC, la C_{max} moyenne était de $799 (\pm 307) \mu g/ml$. Chez les patients atteints de LNHi, la valeur médiane estimée de la C_{max} était de $539,3 \mu g/ml$.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution moyen est de $16,1 (\pm 31,4) l$.

Métabolisme

Le métabolisme de GAZYVA n'a pas été étudié directement. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

La clairance moyenne de GAZYVA au cycle 8 chez les patients atteints de LLC avoisine 125 (\pm 81,5) ml/jour avec une demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination moyenne de 23,9 (\pm 11,1) jours.

Figure 1 Concentration sérique moyenne d'obinutuzumab chez les patients atteints de LLC après l'administration de 1 000 mg durant les huit cycles de traitement; étude BO20999 (phase II), périodes d'induction et de suivi

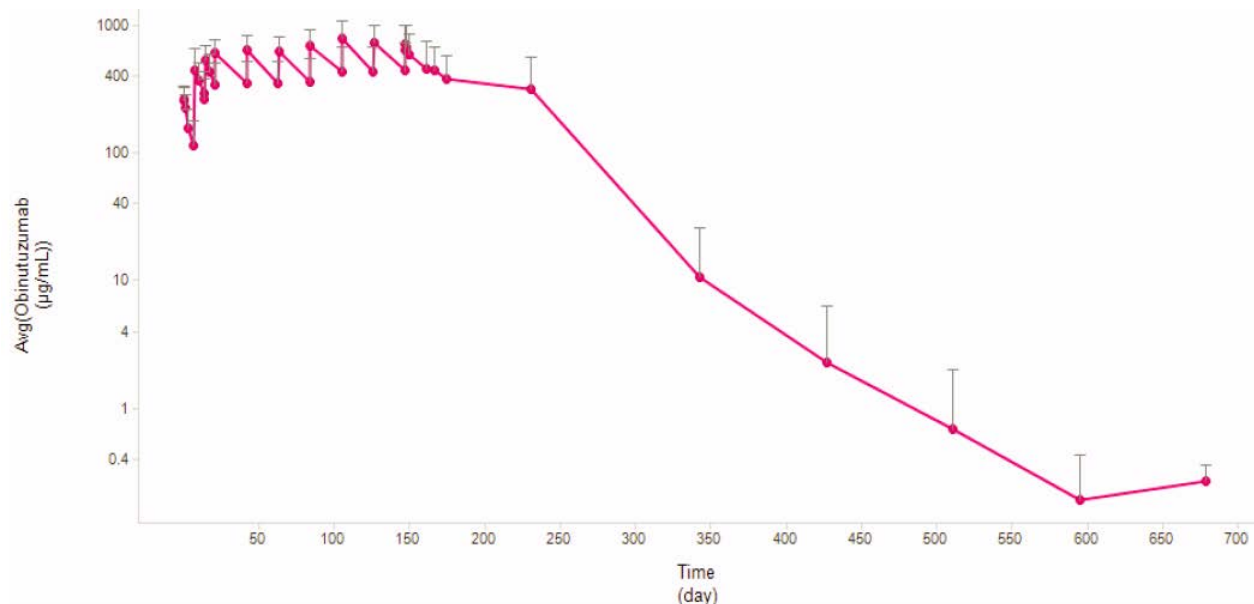


Tableau 16 Étude BO20999 (phase II) : Paramètres pharmacocinétiques sériques de l'obinutuzumab au cycle 8 après l'administration de 1 000 mg à des patients atteints de LLC (N = 12)

Statistiques descriptives	C _{max} (µg/ml)	SSC _{7jours} (jour*µg/ml)	SSC _{dern} (jour*µg/ml)	Cl _{eq} (ml/jour)	V _{eq} (l)	t _{1/2} (jours)
Moyenne	799	4 350	42 448	125	16,1	23,9
Écart type	307	2 078	23 877	81,5	31,4	11,1
Moyenne géométrique	741	3 870	36 000	105	7,20	21,0
% CV	38,4	47,8	56,2	65,1	194	46,2

Tableau 17 Étude BO20999 (phase II) : Concentration sérique minimale (C_{\min} exprimée en $\mu\text{g/ml}$) du cycle 2 au cycle 8 après l'administration de 1 000 mg d'obinutuzumab à des patients atteints de LLC

Statistiques descriptives	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
N	17	16	16	12	13	13	13
Moyenne	341	345	347	354	424	424	437
Écart type	167	176	163	194	242	238	291
Moyenne géométrique	305	292	286	276	314	330	306
% CV	48,8	50,8	47,1	54,7	57,2	56	66,7

LLC = leucémie lymphocytaire chronique; CV = coefficient de variation de la moyenne arithmétique

Tableau 18 Étude BO21003 (phase I) : Paramètres pharmacocinétiques sériques de l'obinutuzumab après l'administration de 200 à 2 000 mg d'obinutuzumab seul au cycle 4 (induction) à des patients ayant une tumeur maligne CD20+

Dose (mg)	Statistiques descriptives	C _{max} (µg/ml)	SSC _{dern} ^a (jour*µg/ml)	SSC _τ (jour*µg/ml)	Cl _{eq} (ml/jour)	V _{eq} (l)	t _{1/2} (jours)	C _{min} (µg/ml)
200 N = 3	Moyenne	178	4 688	875	360	14,8	61,1	109
	Écart type	87,0	4 427	526	329	8,68	49,5	76,1
	Moyenne géométrique	161	2 580	722	276	12,3	34,2	79
	% CV	48,9	94,4	60,1	91,4	58,6	81,0	69,8
400 N = 3	Moyenne	320	18 172	2 064	207	33,1	115	280
	Écart type	100	6 218	693	59	34,4	134	115
	Moyenne géométrique	310	17 500	1 990	201	22,4	69,3	266
	% CV	31,3	34,2	33,6	28,5	104	117	41,1
800 N = 3	Moyenne	466	16 886	2 666	832	7,72	15,6	336
	Écart type	261	14 796	1 978	1 080	4,24	17,8	282
	Moyenne géométrique	397	6 310	1 780	451	6,92	9,00	137
	% CV	56,0	87,6	74,2	129,8	55	114	83,9
1 000 N = 6	Moyenne	620	22 332	3 654	813	26,8	102	477
	Écart type	324	19 113	2 293	1 229	19,8	88,5	331
	Moyenne géométrique	510	8 850	2 510	398	19,8	55,8	121
	% CV	52,3	85,6	62,8	151	73,9	86,8	69,4
1 200 N = 3	Moyenne	1 106	28 237	6 564	196	17,1	57,6	640 ^b
	Écart type	368	14 617	2 221	58	18,5	55,2	S.O.
	Moyenne géométrique	1 070	25 700	6 330	189	11,4	41,6	640 ^b
	% CV	33,3	51,8	33,8	30	108,2	95,8	S.O.
2 000 N = 3	Moyenne	1 422	32 767	8 947	243	11,8	38,8	1 222
	Écart type	407	13 906	2 981	89,2	10,5	32,3	501
	Moyenne géométrique	1 380	30 700	8 580	233	9,18	31,2	1 150
	% CV						83,2	28,6

CV = coefficient de variation de la moyenne arithmétique; S.O. = sans objet. Pour ce schéma, SSC_τ = SSC à 7 jours

^a La dernière évaluation de la SSC pourrait varier d'un patient à l'autre, selon la disponibilité des échantillons pour l'étude pharmacocinétique. Pour les comparaisons entre les doses, utiliser la valeur SSC_τ.

^b Concentration minimale avec N = 1

Une analyse non compartimentale a été utilisée pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques de l'obinutuzumab. Les paramètres C_{max}, SSC et C_{min} augmentent de façon linéaire en fonction de la dose. Durant la période d'induction, un rapport d'accumulation d'environ 3, basé sur la SSC_τ du cycle 1 jusqu'au cycle 4, a été observé pour toutes les doses-cohortes testées.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Le profil pharmacocinétique de GAZYVA n'a pas été étudié chez les enfants.

- **Personnes âgées** : Le profil pharmacocinétique de GAZYVA n'a pas été étudié chez les personnes âgées.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée et aucune donnée pharmacocinétique n'a été obtenue de patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C.

Ne pas utiliser GAZYVA après la date de péremption (EXP) indiquée sur la fiole et la boîte.

Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière. **NE PAS CONGELER. NE PAS AGITER.**

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée durant une exposition de 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, d'abord suivie d'une exposition de 24 heures à la température ambiante (≤ 30 °C), puis d'une perfusion d'une durée maximale de 24 heures.

Sur le plan microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée dans l'immédiat, sinon les durées et conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur; on ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées.

GAZYVA ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Il faut donc s'assurer que la préparation de la solution pour perfusion s'effectue dans un milieu stérile.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Élimination du médicament non utilisé ou périmé

L'élimination des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite le plus possible. Il ne faut pas jeter les médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Utiliser les systèmes de collecte en place dans la municipalité s'il y en a.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commercial : GAZYVA

Dénomination commune : obinutuzumab

Masse moléculaire et formule moléculaire : 146 321 daltons (chaînes peptidiques seulement, avec résidus lysine aux extrémités C-terminales et résidus glutamine aux extrémités N-terminales des chaînes lourdes)

Formule développée : Deux chaînes lourdes (449 résidus d'acides aminés chacune) et deux chaînes

légères (219 résidus d'acides aminés chacune) avec ponts disulfures entre les chaînes et à l'intérieur des chaînes, caractéristiques des anticorps anti-IgG1

Propriétés physicochimiques : Concentré pour solution pour perfusion : liquide limpide incolore à légèrement brunâtre

Norme pharmaceutique : norme reconnue

Caractéristiques du produit

GAZYVA est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 de type II (isotype IgG1) modifié par glyco-ingénierie.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Leucémie lymphoïde chronique

Étude BO21004/CLL11

GAZYVA a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte et randomisée, comportant trois groupes de traitement (BO21004/CLL11), avec comparateur actif, chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique CD20+ non traitée auparavant ayant besoin d'un traitement et présentant des comorbidités ou une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] < 70 ml/min]). Les patients qui avaient une Cl_{Cr} < 30 ml/min, des infections actives, une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs+ ou Ac anti-HBc+, la présence d'anticorps anti-HBc n'était pas un critère d'exclusion si le taux d'ADN viral était indétectable) et l'hépatite C ou qui avaient reçu des vaccins à virus vivants dans les 28 jours précédant la randomisation étaient exclus de l'essai. Les patients ont été traités soit par le chlorambucil seul (groupe 1), par GAZYVA en association avec le chlorambucil (groupe 2) ou par le rituximab en association avec le chlorambucil (groupe 3). L'innocuité de GAZYVA a été évaluée lors d'une comparaison des groupes 1 et 2 dans le volet 1a chez 357 patients et lors d'une comparaison des groupes 2 et 3 dans le volet 2 chez 657 patients. L'efficacité de GAZYVA a été évaluée dans le cadre d'une comparaison entre les groupes 1 et 2 dans le volet 1a chez 356 patients et lors d'une comparaison entre les groupes 2 et 3 dans le volet 2 chez 663 patients.

La majorité des patients ont reçu 1 000 mg de GAZYVA les jours 1, 8 et 15 du premier cycle, puis 1 000 mg le premier jour des 5 cycles suivants (total de 6 cycles de 28 jours). La première dose de GAZYVA a été fractionnée entre le jour 1 (100 mg) et le jour 2 (900 mg) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) chez 140 patients. Le chlorambucil a été administré par voie orale à raison de 0,5 mg/kg le jour 1 et le jour 15 de tous les cycles de traitement (1 à 6).

L'âge médian des patients était de 73 ans, 61 % étaient de sexe masculin, 95 % étaient de race blanche. Au départ, selon la classification de Binet, 22 % se trouvaient au stade A, 42 % au stade B et 36 % au stade C. Dans l'ensemble des patients des deux groupes de traitement, le score médian de comorbidité était de 8, et 76 % des patients inscrits avaient un score de morbidité supérieur à 6. La Cl_{Cr} médiane estimée était de 62 ml/min, et 66 % des patients avaient une Cl_{Cr} < 70 ml/min. Quarante-deux pour cent des patients inscrits avaient une Cl_{Cr} < 70 ml/min et un score de comorbidité supérieur à 6. Trente-

quatre pour cent des patients ont été inscrits sur la base de leur score de comorbidité seulement, et 23 % des patients inscrits ne présentaient qu'une insuffisance rénale. Les états pathologiques concomitants les plus souvent signalés (en fonction d'un seuil de 30 % ou plus), selon les systèmes définis par le MedDRA étaient les suivants : troubles vasculaires (73 %), troubles cardiaques (46 %) troubles gastro-intestinaux (38 %), troubles métaboliques et nutritionnels (40 %), troubles rénaux et urinaires (38 %), troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (33 %). Quatre-vingt-un pour cent des patients traités par GAZYVA en association avec le chlorambucil ont reçu les 6 cycles par rapport à 89 % des patients sous rituximab et à 67 % des patients sous chlorambucil seul.

Dans l'analyse du volet 1a, la médiane de survie sans progression (SSP), telle qu'évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), était de 27,2 mois dans le groupe GAZYVA plus chlorambucil et de 11,2 mois dans le groupe chlorambucil seul, ce qui concorde avec l'évaluation de l'investigateur (principal paramètre d'efficacité pris en compte dans l'étude), avec une période d'observation médiane de 22,8 mois. Les paramètres secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse, la durée médiane de la réponse et la survie globale. La médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte, avec un total de 46 décès : 22 (9 %) dans le groupe recevant GAZYVA en association avec le chlorambucil et 24 (20 %) dans le groupe sous chlorambucil à la date limite de collecte des données (9 mai 2013). Le rapport des risques instantanés pour la survie globale était de 0,41 (IC à 95 % : 0,23 à 0,74). La survie globale continuera d'être suivie.

Dans l'analyse du volet 2, la SSP médiane était de 26,7 mois dans le groupe recevant GAZYVA et le chlorambucil et de 14,9 mois dans le groupe sous rituximab et chlorambucil; la période médiane d'observation était de 18,7 mois (RRI : 0,42; IC à 95 % : 0,33 à 0,54; valeur $p < 0,0001$). Ces résultats ont fait l'objet d'un examen indépendant et concordent avec la SSP évaluée par l'investigateur. La maladie minimale résiduelle (MMR) a été évaluée à l'aide de la réaction en chaîne de la polymérase avec des amorces oligonucléotidiques spécifiques d'un allèle (ASO-PCR). Le seuil pour établir un statut négatif était d'une cellule de LLC par 10^4 leucocytes dans un échantillon (c'est-à-dire qu'une valeur $< 10^4$ était considérée comme négative). La MMR a été évaluée dans des échantillons de moelle osseuse prélevés chez 133 patients du groupe sous GAZYVA et chez 114 patients du groupe sous rituximab, et dans des échantillons de sang périphérique chez 231 et 243 patients, respectivement, des mêmes groupes. Dans l'analyse de la moelle osseuse, 26 patients (20 % des patients évaluable) ont présenté un résultat négatif quant à la MMR dans le groupe sous GAZYVA contre 3 patients (3 % des patients évaluable) du groupe sous rituximab. Dans l'analyse du sang périphérique, 87 patients (38 % des patients évaluable) ont présenté un résultat négatif quant à la MMR dans le groupe sous GAZYVA contre 8 patients (3 % des patients évaluable) dans le groupe sous rituximab.

Les résultats concernant l'efficacité sont présentés au [Tableau 19](#); la [figure 2](#) et la [figure 3](#), respectivement, présentent les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale (volet 1a) et pour la SSP évaluée par le CEI (volet 2).

Tableau 19 Données d'efficacité provenant de l'étude BO21004 (CLL11)^{4,5}

	Volet 1a (date limite de collecte des données : 9 mai 2013)		Volet 2 (date limite de collecte des données : 9 mai 2013)	
	Chlorambucil N = 118	GAZYVA + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	GAZYVA + chlorambucil N = 333
	Période d'observation médiane de 22,8 mois		Période d'observation médiane de 18,7 mois	
SSP – évaluée par le CEI¹ Nombre (%) de patients présentant une manifestation Temps médian jusqu'à la manifestation (mois) RRI [IC à 95 %] <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié ²)	90 (76,3 %) 11,2	89 (37,4 %) 27,2 0,19 [0,14–0,27] < 0,0001	183 (55,5 %) 14,9 0,42 [0,33–0,54] < 0,0001	103 (30,9 %) 26,7
Taux de réponse à la fin du traitement Nombre de patients inclus dans l'analyse Répondeurs (%) Différence dans le taux de réponse [IC à 95 %] <i>p</i> (test du Chi carré)	118 37 (31,4 %)	238 184 (77,3 %) 45,95 [35,6–56,3] < 0,0001	329 214 (65,0 %) 13,33 [6,4–20,3] 0,0001	333 261 (78,4 %)
Nombre de réponses complètes ³ (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Durée médiane de la réponse Nombre de patients inclus dans l'analyse Nombre de mois [IC à 95 %]	41 5,1 [3,3–6,7]	189 22,4 [17,1–nég.]	220 9,7 [8,9–12,1]	269 19,6 [17,1–nég.]
Survie globale Nombre de patients présentant une manifestation RRI [IC à 95 %]	24 (20,3 %) 0,41 [0,23–0,74]	22 (9,2 %)	Données non complètes	
Rémission moléculaire à la fin du traitement (sang) Nombre de patients inclus dans l'analyse Résultat négatif quant à la MMR ⁶ (%) Résultat positif quant à la MMR ⁷ (%) Différence dans les taux de MMR [IC à 95 %]	90 0 (0 %) 90 (100 %)	162 67 (41 %) 95 (59 %) 41,36 [33,2–49,5]	243 8 (3 %) 235 (97 %) 34,37 [27,5–41,2]	231 87 (38 %) 144 (62 %)
Rémission moléculaire à la fin du traitement (moelle osseuse) Nombre de patients inclus dans l'analyse Résultat négatif quant à la MMR ⁶ (%) Résultat positif quant à la MMR ⁷ (%) Différence dans les taux de MMR [IC à 95 %]	31 0 (0 %) 31 (100 %)	100 21 (21 %) 79 (79 %) 21,00 [11,4–30,6]	114 3 (3 %) 111 (97 %) 16,92 [9,1–24,7]	133 26 (20 %) 107 (80 %)
Temps écoulé avant un nouveau traitement anti-leucémique				

	Volet 1a (date limite de collecte des données : 9 mai 2013)		Volet 2 (date limite de collecte des données : 9 mai 2013)	
	Chlorambucil N = 118	GAZYVA + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	GAZYVA + chlorambucil N = 333
	Période d'observation médiane de 22,8 mois		Période d'observation médiane de 18,7 mois	
Nombre (%) de patients présentant une manifestation	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Temps médian avant la manifestation (mois)	14,8	-	30,8	-
RRI [IC à 95 %]		0,24 [0,16–0,35]	059 [0,42–0,82]	
<i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié ²)		< 0,0001	0,0018	

CEI = comité d'examen indépendant; SSP = survie sans progression; RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance

¹ Définie comme l'intervalle entre la randomisation et la première occurrence de progression, de récurrence ou de décès toutes causes confondues, selon l'évaluation de l'investigateur

² Stratification en fonction du stade Binet avant le début du traitement

³ Inclut 11 réponses complètes avec récupération médullaire incomplète (RCi) dans le groupe G-Clb

⁴ Volet 1a : la SSP médiane, évaluée par l'investigateur, était de 11,1 mois dans le groupe Clb seul et de 26,7 mois dans le groupe G-Clb, le RRI [IC à 95 %] était de 0,18 [0,13–0,24] et la valeur de *p* était < 0,0001.

⁵ Volet 2 : la SSP médiane, évaluée par l'investigateur, était de 15,2 mois dans le groupe R-Clb et de 26,7 mois dans le groupe G-Clb, le RRI [IC à 95 %] était de 0,39 [0,31–0,49] et la valeur de *p* était < 0,0001. La concordance entre l'évaluation par le CEI et l'évaluation par l'investigateur était de 92 % dans le groupe R-Clb et de 92 % dans le groupe G-Clb.

⁶ Un statut négatif quant à la MMR était défini comme un résultat inférieur à 0,0001

⁷ Inclut les patients ayant un statut positif quant à la MMR et les patients dont la maladie a progressé ou qui sont décédés avant la fin du traitement.

Les résultats des autres paramètres secondaires évalués, dont le taux de rémission moléculaire en fin de traitement dans le sang et la moelle osseuse, la survie sans manifestation et le temps écoulé avant l'instauration d'un traitement antileucémique, sont en faveur de l'association GAZYVA plus chlorambucil par rapport au chlorambucil seul (volet 1a) et en faveur de l'association GAZYVA plus chlorambucil par rapport à l'association rituximab plus chlorambucil (volet 2).

Figure 2

Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (volet 1a)

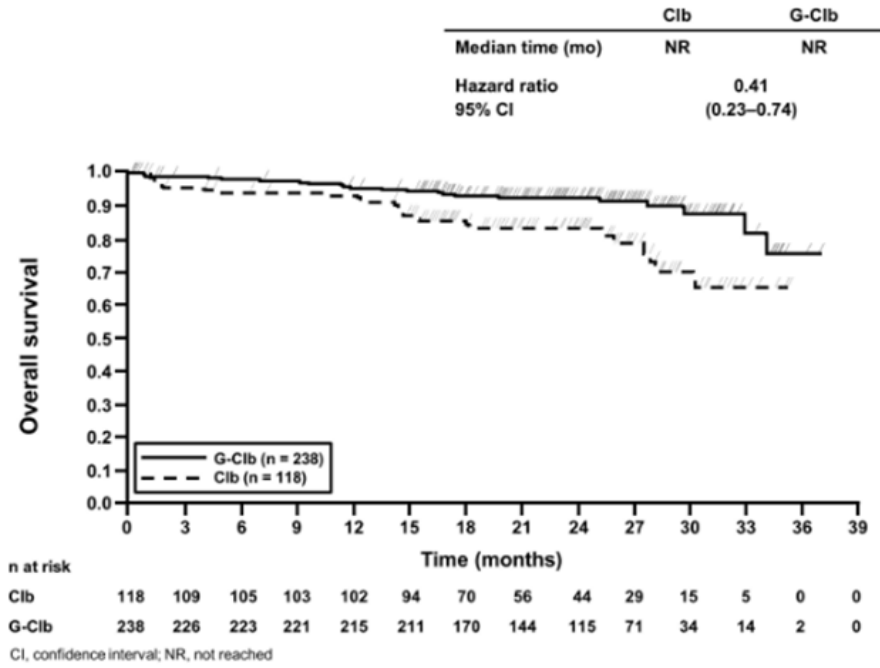
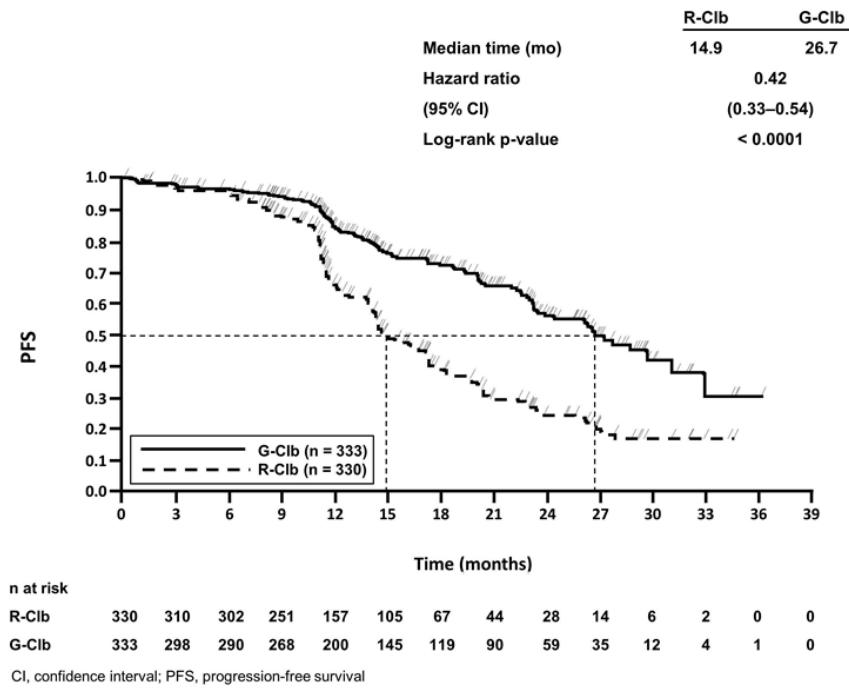


Figure 3

Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (volet 2)



Lymphome non hodgkinien (lymphome folliculaire)

Lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire : étude GAO4753g/GADOLIN

GAZYVA a été évalué au cours d'une étude de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée et contrôlée (GAO4753g/GADOLIN) menée auprès de 396 patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) (dont 81 % de lymphome folliculaire) n'ayant pas répondu ou dont la maladie avait progressé pendant un traitement par le rituximab ou un schéma à base de rituximab ou dans les six mois ayant suivi la fin de ce traitement. Les patients étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir la bendamustine seule (n = 202) ou GAZYVA en association avec la bendamustine (n = 194) pendant 6 cycles, chacun d'une durée de 28 jours. Les patients du groupe GAZYVA plus bendamustine dont la maladie n'avait pas progressé [à savoir les patients ayant obtenu une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une maladie stable (MS)] à la fin du sixième cycle continuaient à recevoir GAZYVA en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou pendant un maximum de deux ans, selon la première occurrence. Les patients étaient stratifiés en fonction du sous-type de LNHi (folliculaire ou non), du type réfractaire au rituximab (réfractaire à un traitement antérieur par le rituximab en monothérapie vs au rituximab en association avec une chimiothérapie) et du nombre de traitements antérieurs (≤ 2 vs > 2).

GAZYVA était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du cycle 1, et au jour 1 des cycles 2 à 6, et chez les patients dont la maladie n'avait pas progressé, tous les 2 mois pendant un maximum de 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie. La bendamustine était administrée par voie intraveineuse aux jours 1 et 2 pendant tous les cycles de traitement (cycles 1 à 6) à raison de 90 mg/m²/jour lorsqu'elle était administrée en association avec GAZYVA ou de 120 mg/m²/jour lorsqu'elle était administrée seule.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement (âge médian de 63 ans [plage d'âge de 21 à 87 ans dans le groupe bendamustine et de 34 à 87 ans dans le groupe GAZYVA plus bendamustine]; la majorité des patients étaient de race blanche [88 %] et de sexe masculin [58 %]). Le temps médian écoulé depuis le diagnostic initial était de 3 ans et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (plage de 1 à 10); 44 % des patients avaient reçu 1 traitement antérieur et 34 % en avaient reçu 2. Les caractéristiques démographiques chez les patients atteints de lymphome folliculaire coïncidaient avec celles de la population atteinte de LNHi de l'essai.

L'analyse primaire était la survie sans progression (SSP) dans la population atteinte de LNHi évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI). Le temps médian d'observation était de 21,1 mois. La SSP médiane était de 14,9 mois dans le groupe bendamustine et n'avait pas été atteinte dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI stratifié : 0,55 [0,40–0,74], valeur *p* [test de Mantel-Haenszel, stratifié] = 0,0001). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSP évaluée par l'investigateur, le taux de meilleure réponse globale (MRG), la durée de la réponse et la survie globale. La SSP médiane évaluée par l'investigateur était de 14,0 mois dans le groupe bendamustine et de 29,2 mois dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI : 0,52 [0,39–0,70]). Le taux de MRG était de 76,6 % dans le groupe bendamustine et de 78,6 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. La durée médiane de la réponse était de 13,2 mois dans le groupe bendamustine et n'avait pas été atteinte dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI stratifié : 0,42 [0,29–0,61]). La survie globale médiane n'avait

été atteinte dans aucun des groupes.

Les résultats de l'efficacité dans la population atteinte de LF concordaient avec ceux obtenus dans la population des patients atteints de LNHi. La SSP médiane évaluée par le CEI était de 13,8 mois dans le groupe bendamustine et n'avait pas été atteinte dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI : 0,48 [IC à 95 % : 0,34–0,68], valeur p [test de Mantel-Haenszel, stratifié] < 0,0001). La SSP médiane évaluée par l'investigateur était de 13,7 mois dans le groupe bendamustine et de 29,2 mois dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI : 0,48 [0,35–0,67]). Le taux de MRG était de 77,0 % dans le groupe bendamustine et de 79,7 % dans le groupe GAZYVA plus bendamustine. La durée médiane de la réponse était de 11,9 mois dans le groupe bendamustine et n'avait pas été atteinte dans le groupe GAZYVA plus bendamustine (RRI stratifié : 0,36 [0,24–0,54]). La survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des deux groupes.

Le [Tableau 20](#) résume les résultats de l'efficacité chez les patients atteints de LNHi et de LF. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP apparaissent aux figures [4](#) et [5](#). Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont illustrées aux figures [6](#) et [7](#).

Tableau 20 **Résumé de l'efficacité chez les patients atteints de LNHi et de LF dans l'étude GAO4753g (GADOLIN)**

	LNHi		LF	
	Bendamustine N = 202	GAZYVA plus bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie N = 194	Bendamustine N = 166	GAZYVA plus bendamustine suivi de GAZYVA en monothérapie N = 155
	Période d'observation médiane 20 mois	Période d'observation médiane 22 mois	Période d'observation médiane 20 mois	Période d'observation médiane 22 mois
SSP médiane évaluée par le CEI (mois) RRI [IC à 95 %] Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	14,9 0,55 [0,40–0,74]	N.A.	13,8 0,48 [0,34–0,68]	N.A.
	0,0001		< 0,0001	
SSP médiane évaluée par l'investigateur (mois) RRI [IC à 95 %]	14,0 0,52 [0,39–0,70]	29,2	13,7 0,48 [0,35–0,67]	29,2
Meilleure réponse globale (MRG) (évaluée par le CEI) [§] (%) (RC, RP) Différence dans le taux de réponse (%) [IC à 95 %] Réponse complète (RC) Réponse partielle (RP)	151 (76,6 %) 2,00 [-6,56–10,55] 34 (17,3 %) 117 (59,4 %)	151 (78,6 %) 32 (16,7 %) 119 (62,0 %)	124 (77,0 %) 2,72 [-6,74–12,18] 31 (19,3 %) 93 (57,8 %)	122 (79,7 %) 24 (15,7 %) 98 (64,1 %)
Durée médiane de la réponse (évaluée par le CEI) (mois) RRI [IC à 95 %]	13,2 0,42 [0,29–0,61]	N.A.	11,9 0,36 [0,24–0,54]	N.A.
Survie globale médiane (mois) RRI [IC à 95 %]	N.A. [¶] 0,82 [0,52–1,30] [¶]	N.A. [¶]	N.A. [¶] 0,71 [0,43–1,19] [¶]	N.A. [¶]

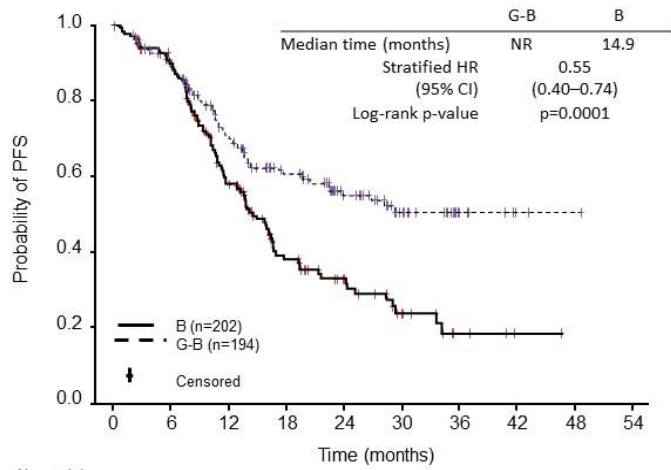
CEI = comité d'examen indépendant; SSP = survie sans progression; RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance, N.A. : non atteint

* Les facteurs de stratification étaient le sous-type de LNHi (folliculaire vs non folliculaire : non utilisé dans l'analyse des patients atteints de LF), le type réfractaire (rituximab en monothérapie vs rituximab + chimiothérapie) et les traitements antérieurs (≤ 2 vs > 2).

[§] Meilleure réponse dans les 12 mois ayant suivi le début du traitement

[¶] Données non complètes

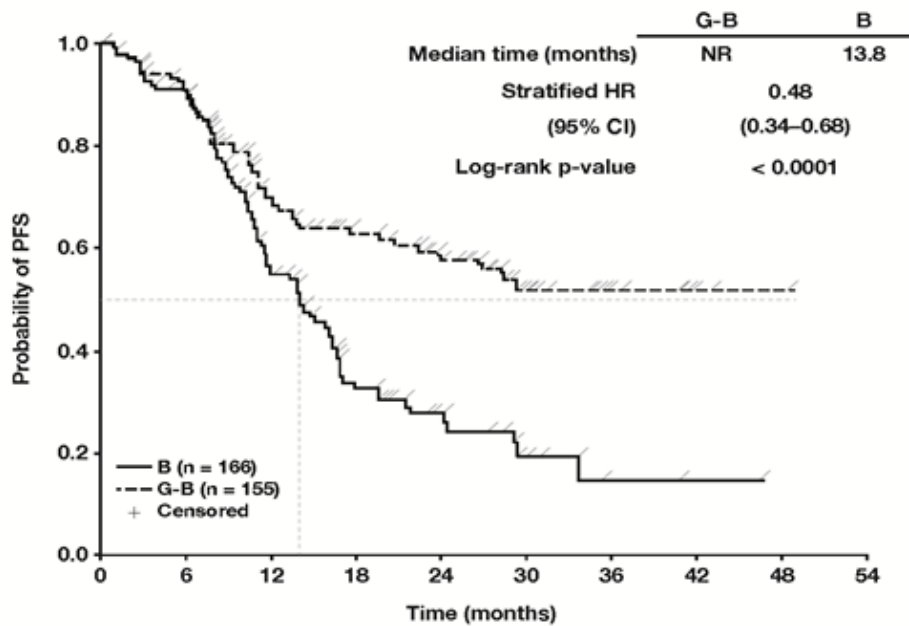
Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI chez les patients atteints de LNHi (date limite de collecte des données : 1^{er} septembre 2014)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
G-B	194	157	106	75	47	27	7	2	1	
B	202	149	86	42	26	13	4	1		

B, bendamustine; CI, confidence interval; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI chez les patients atteints de LF (date limite de collecte des données : 1^{er} septembre 2014)

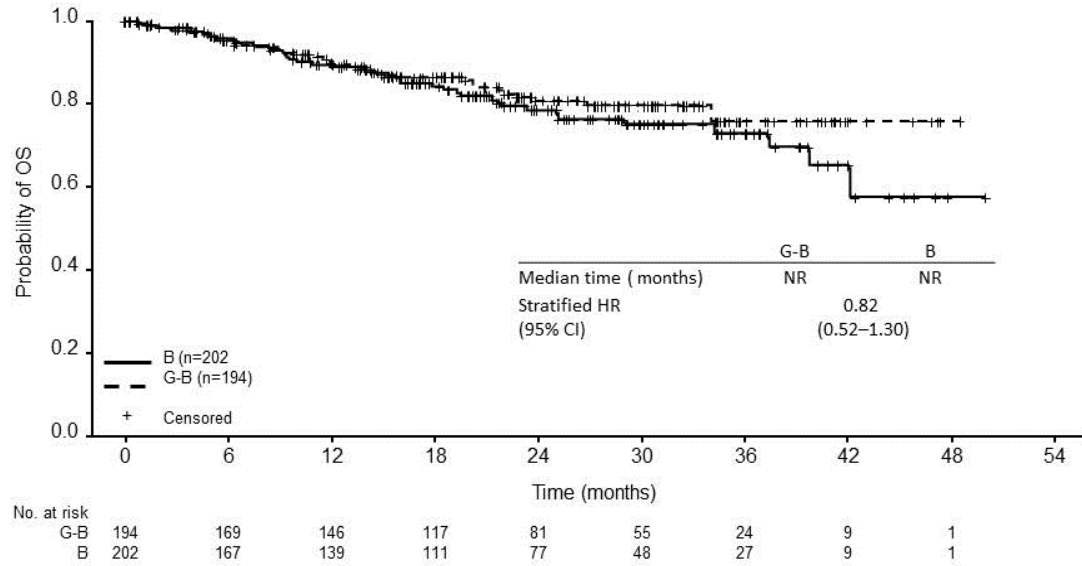


n at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
B	166	122	66	29	17	7	2	1		
G-B	155	120	79	61	38	20	6	2	1	

B, bendamustine; CI, confidence interval; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

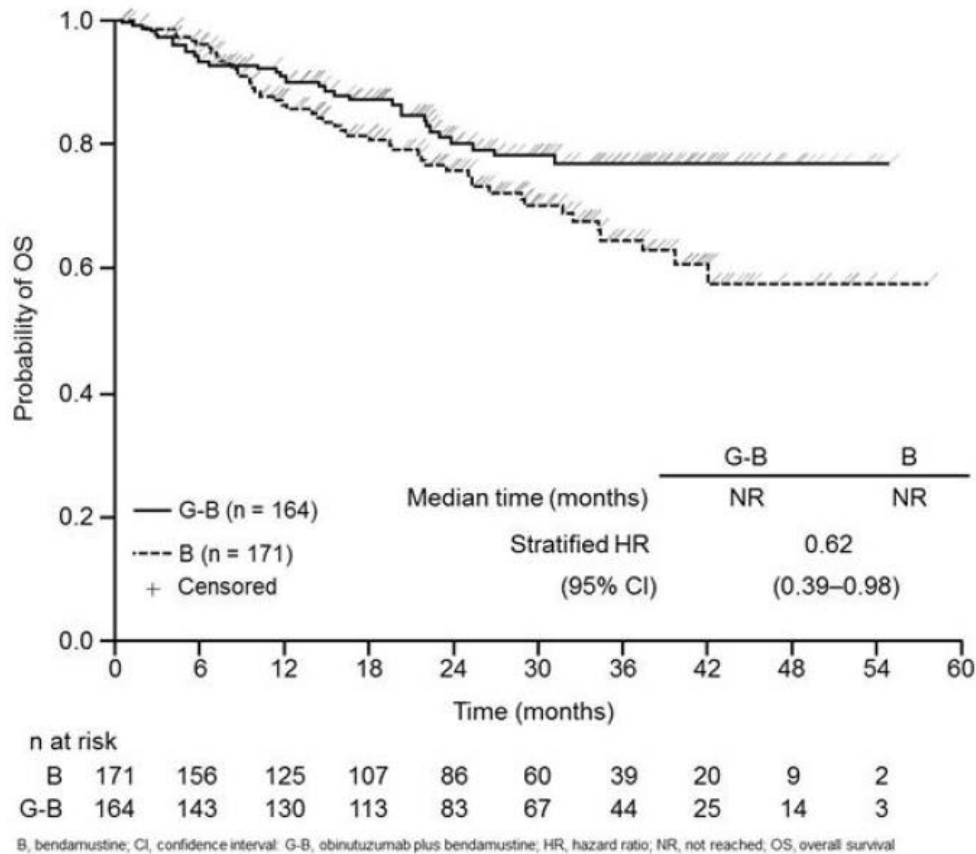
Figure 6

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients atteints de LNHi (date limite de collecte des données : 1^{er} septembre 2014)



B, bendamustine; CI, confidence interval; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival.

Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients atteints de LF (date limite de collecte des données : 1^{er} mai 2015)*



* Une analyse réalisée après une période d'observation médiane de 24,1 mois a révélé que la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun groupe.

Dans le cadre de l'analyse exploratoire finale, le temps médian d'observation était de 45,9 mois (écart : 0–100,9 mois) chez les patients atteints d'un LF du groupe bendamustine et de 57,3 mois (écart : 0,4–97,6 mois) chez les patients du groupe GAZYVA plus bendamustine, soit 25,6 et 35,2 mois additionnels de suivi médian dans les deux groupes, respectivement, par rapport à l'analyse primaire. Seuls les critères évalués par l'investigateur ont été reportés dans l'analyse finale, étant donné que les évaluations du comité d'examen indépendant n'ont pas été poursuivies. Selon l'analyse exploratoire finale, le RRI de décès chez les patients atteints d'un LF était de 0,71 (IC à 95 % : 0,51–0,98).

Lymphome folliculaire non traité auparavant

Étude BO21223/GALLIUM

Une étude multicentrique de phase III, ouverte, randomisée (étude BO21223/GALLIUM) a évalué 1 202 patients atteints de lymphome folliculaire (LF) de grade II (tumeur volumineuse)/III/IV n'ayant jamais été traités. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans le groupe de traitement par GAZYVA ou le rituximab en association avec une chimiothérapie (CHOP, CVP ou bendamustine) suivi de GAZYVA ou le rituximab en monothérapie chez les patients ayant répondu complètement ou partiellement au traitement. La randomisation a été stratifiée en fonction de la chimiothérapie (choisie dans chacun des centres d'étude; tous les patients d'un centre ont reçu le protocole de chimiothérapie choisi pendant toute la durée de l'étude), de l'index FLIPI et de la région géographique. L'étude a exclu les patients atteints de lymphome folliculaire de grade IIIb ou d'une forme modifiée de la maladie.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la population de patients atteints de LF étaient bien équilibrées entre les groupes (âge médian de 59 ans; la majorité des patients étaient de race blanche [81 %] et de sexe féminin [53 %]). L'index FLIPI était ≥ 2 chez 79 % des patients et le LF avait atteint le grade II (tumeur volumineuse), le grade III et le grade IV chez 7 %, 35 % et 57 % des patients, respectivement. La chimiothérapie administrée était la bendamustine, le protocole CHOP et le protocole CVP pour 57 %, 33 % et 10 % des patients, respectivement. Dans la population de l'étude, 44 % présentaient une tumeur volumineuse (> 7 cm), 34 % avaient au moins un symptôme de type B au départ et 97 % avaient un indice de fonctionnel ECOG de 0 ou 1 au départ.

Une dose de GAZYVA de 1 000 mg a été administrée par voie intraveineuse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) avant la chimiothérapie. La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse aux jours 1 et 2 de tous les cycles de traitement (cycles 1 à 6) à raison de 90 mg/m²/jour lorsqu'elle était administrée en association avec GAZYVA. La posologie usuelle du protocole CHOP et du protocole CVP a été utilisée. Après 6 à 8 cycles de traitement par GAZYVA en association avec une chimiothérapie, les patients qui avaient répondu pendant la phase d'induction ont reçu GAZYVA en monothérapie tous les 2 mois pendant 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie.

Le principal paramètre d'efficacité reposait sur la survie sans progression (SSP) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier signe de progression ou de récurrence d'après l'évaluation de l'investigateur conformément aux critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson *et al.* 2007) ou la mort toutes causes confondues. La SSP selon le comité d'examen indépendant (CEI) a été analysée en appui à l'analyse principale; elle a été constante

Tableau 21 **Résumé de l'efficacité chez les patients atteints de LF dans l'étude BO21223 (GALLIUM)***

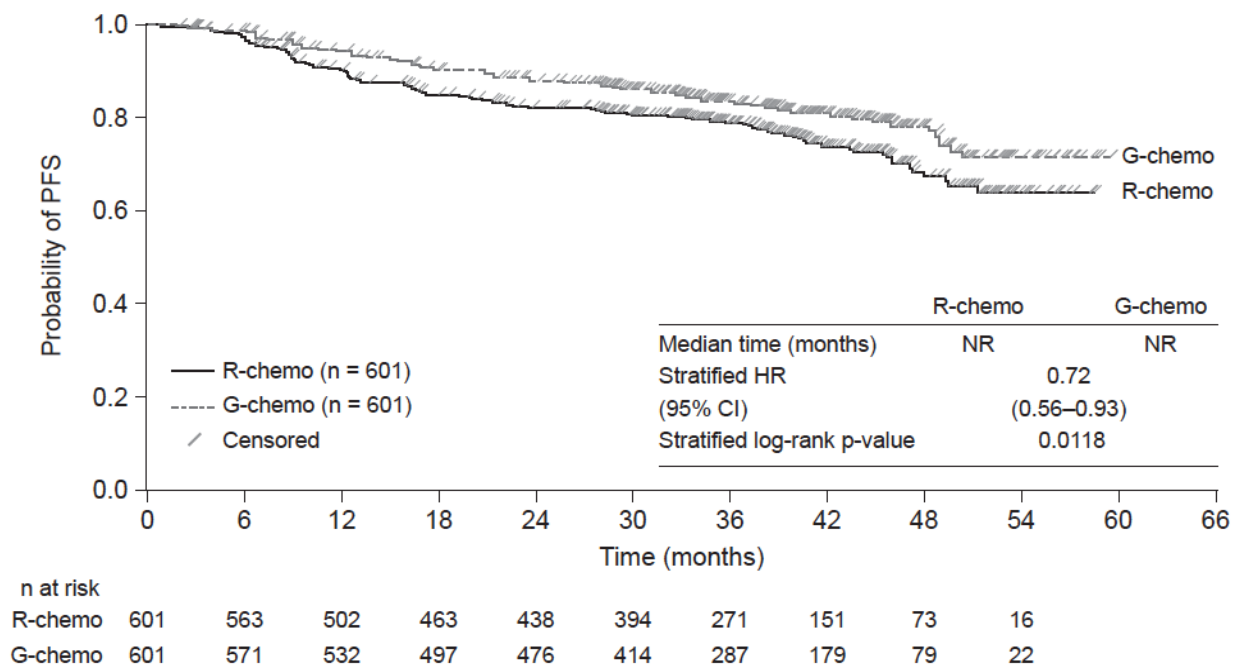
	Rituximab + chimiothérapie suivi du rituximab en monothérapie n = 601	GAZYVA + chimiothérapie suivi de GAZYVA en monothérapie n = 601
SSP (évaluée par le CEI)		
Nombre de manifestations (%)	141 (23,5 %)	108 (18 %)
Rapport des risques instantanés	0,72 [IC à 95 % : 0,56–0,93]	
Valeur <i>p</i>	0,0118	
Estimation de la SSP à 3 ans [IC à 95 %]	78,9 % [75,2–82,1]	83,4 % [79,9–86,3]
Taux de réponse complète à la fin de l'induction évalué à l'aide de la tomographie par ordinateur (évalué par le CEI)	161 (27 %)	171 (28 %)
Taux de réponse global évalué à l'aide de la tomographie par ordinateur (évalué par le CEI)	529 (88 %)	549 (91 %)

CEI = comité d'examen indépendant; SSP = survie sans progression; IC = intervalle de confiance

Remarque : Les valeurs *p* et les rapports des risques instantanés ont été calculés au moyen du test de Mantel-Haenszel stratifié et du modèle de régression de Cox stratifié pour les paramètres relatifs au temps avant la manifestation, respectivement. Les facteurs de stratification étaient la chimiothérapie et l'index FLIPI.

* Après une analyse intermédiaire prédéterminée, le comité indépendant de surveillance des données a recommandé la levée de l'insu et l'analyse complète de l'étude parce que la limite préétablie du principal critère d'évaluation relatif à la SSP évaluée par l'investigateur a été atteinte. Ces conclusions reposent sur une analyse d'efficacité révisée de la SSP évaluée par le CEI, la période d'observation médiane étant de 41,1 mois.

Figure 8 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI chez les patients atteints d'un LF non traité auparavant (date limite de collecte des données : 10 septembre 2016)

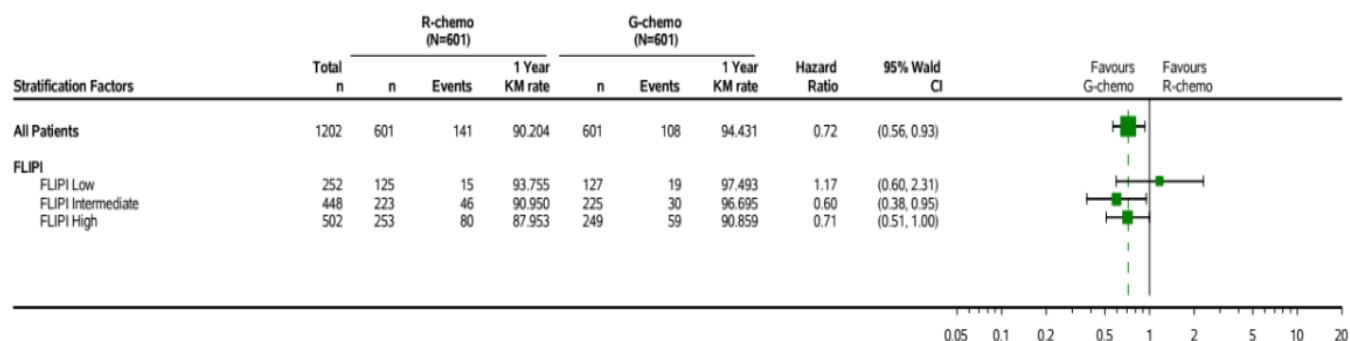


CI, confidence interval; G-chemo, obinutuzumab plus chemotherapy; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival; R-chemo, rituximab plus chemotherapy

Pendant une période d'observation médiane de 41,1 mois, l'estimation du rapport des risques instantanés d'après les manifestations de SSP évaluées par le CEI était de 0,72 (IC à 95 % : 0,56–0,93) et la valeur p pour le test de Mantel-Haenszel stratifié était de 0,0118. Voir le [Tableau 21](#) et la [figure 8](#) pour en savoir plus. Selon les estimations de Kaplan-Meier, la maladie n'avait pas progressé à 3 ans chez 78,9 % (IC à 95 % : 75,2–82,1) des patients du groupe de traitement contenant le rituximab et 83,4 % (IC à 95 % : 79,9–86,3) des patients du groupe de traitement contenant GAZYVA. La SSP médiane n'était atteinte dans aucun des groupes de traitement.

La SSP évaluée par le CEI a fait l'objet d'analyses exploratoires des sous-groupes planifiées de manière prospective en prenant en considération les facteurs de stratification pour l'analyse mise à jour. Les résultats pour l'ensemble des sous-groupes, à l'exception d'un seul, pointaient dans la même direction (estimations ponctuelles du RRI < 1) que dans le cas de la population en intention de traiter atteinte de LF. Dans le cadre des analyses de la SSP stratifiée en fonction de l'index FLIPI (faible, intermédiaire, élevé), la proportion de patients du groupe à index FLIPI faible présentant une progression de la maladie ou décédés était de 14,9 % (19/127) dans le groupe GAZYVA et de 12 % (15/125) dans le groupe rituximab (voir [figure 9](#)).

Figure 9 **Survie sans progression évaluée par le CEI en fonction de l'index FLIPI (date limite de collecte des données : 10 septembre 2016)**



Unstratified hazard ratio is displayed.
CI = confidence interval

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites inhérentes à l'analyse par sous-groupes.

Étude sur les perfusions de courte durée (MO40597/GAZELLE)

L'innocuité des perfusions de courte durée (environ 90 minutes) d'obinutuzumab administrées en association avec une chimiothérapie par CHOP, CVP ou bendamustine a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe de traitement menée auprès de 113 patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé non traité auparavant (étude MO40597/GAZELLE).

Les patients ont reçu l'obinutuzumab à la vitesse de perfusion habituelle les jours 1, 8 et 15 du cycle 1. Les patients n'ayant pas présenté de réactions liées à la perfusion de grade 3 ou plus au cours du cycle 1 ont reçu des perfusions de courte durée à compter du cycle 2.

Le principal paramètre de l'étude était la proportion des patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 ou plus associée aux perfusions de courte durée au cours du cycle 2 parmi les patients qui avaient reçu 3 doses d'obinutuzumab à la vitesse de perfusion habituelle au cours du cycle 1 sans présenter de réaction liée à la perfusion de grade 3 ou plus.

Aucune réaction liée à la perfusion de grade 3 ou plus n'a été observée chez les patients ayant reçu des perfusions de courte durée au cycle 2. Après le cycle 2, seul un patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 (soit une hypertension au cycle 5).

Aucune réaction liée à la perfusion menaçant le pronostic vital, mortelle ou grave n'a été observée après les perfusions de 90 minutes.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet

14.3 Immunogénicité

Les résultats des essais d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité de l'essai, la méthodologie de l'essai, la robustesse de l'essai relativement aux quantités de GAZYVA/anticorps en circulation, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps dirigés contre GAZYVA et celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait être trompeuse.

Chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée et ayant reçu GAZYVA lors de l'étude clinique pivot BO21004/CLL11, 7 % (18/271) avaient des anticorps anti-GAZYVA à l'une ou plusieurs des évaluations durant la période de traitement par GAZYVA ou au cours de la période de suivi de 12 mois. Le pouvoir neutralisant des anticorps anti-GAZYVA n'a pas été évalué.

Aucun des patients atteints de LNHi n'a formé d'anticorps anti-GAZYVA pendant le traitement par GAZYVA ou par la suite dans le cadre de l'étude GAO4753g, alors que des anticorps anti-GAZYVA ont été décelés après le début de l'étude chez 0,2 % (1/565) des patients de l'étude BO21223. L'importance clinique de la présence d'anticorps anti-GAZYVA est inconnue, mais la possibilité d'une corrélation entre ces anticorps et l'évolution clinique du traitement ne peut être exclue.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études d'une durée de 2, 13 et 26 semaines sur la toxicité de doses multiples administrées par voie intraveineuse (i.v.) ont été menées chez des singes cynomolgus. Les doses administrées étaient de 1 et 10 mg/kg/semaine lors de l'étude de 2 semaines, de 10, 30 et 100 mg/kg/semaine lors de l'étude de 13 semaines, et de 5, 25 et 50 mg/kg/semaine lors de l'étude de 26 semaines. Les études de 13 et de 26 semaines ont été suivies d'une période de récupération de 37 semaines. Les résultats de ces études ont indiqué une baisse de cellules B en circulation et une déplétion lymphocytaire B correspondante dans les tissus lymphoïdes à des doses ≥ 1 mg/kg/semaine (i.v.); au terme d'une période de récupération de 37 semaines, la récupération en cellules B circulantes était variable (valeurs maximales individuelles allant de 7 à 152 % de la valeur de départ), alors que le nombre de cellules B dans les tissus lymphoïdes était revenu complètement à la normale, comparativement à celui des patients du groupe témoin. La déplétion des lymphocytes B est compatible avec la pharmacologie souhaitée de l'obinutuzumab. En outre, des baisses transitoires des cellules tueuses naturelles (NK) ont été observées à des doses ≥ 5 mg/kg (i.v.); cette observation cadre également avec l'effet pharmacologique de la liaison aux récepteurs Fc γ R11a et de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Des réactions d'hypersensibilité ont été notées à toutes les doses (≥ 5 mg/kg, i.v.) dans l'étude de 26 semaines, et ont été attribuées à la reconnaissance des antigènes étrangers du produit dans l'organisme du singe cynomolgus. Les observations comprenaient des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes aiguës, un taux accru d'inflammation générale et la présence d'infiltrats cadrant avec des réactions d'hypersensibilité semi-tardive (médiées par les complexes immuns), notamment une artérite ou périartérite, une glomérulonéphrite et l'inflammation de la séreuse et de l'adventice. Ces réactions ont motivé le sacrifice non planifié de 6 animaux durant la phase d'administration et la phase

de récupération de l'étude de 26 semaines. Vu les différences de structure des protéines entre les espèces et l'antigénicité apparente du médicament chez le singe cynomolgus, l'immunogénicité chez les singes n'est pas jugée prédictive de l'immunogénicité potentielle chez l'humain. Toutefois, la possibilité de réactions d'hypersensibilité semi-tardive ne peut être complètement exclue en cas de formation d'anticorps dirigés contre l'obinutuzumab chez l'humain. Les infections opportunistes soupçonnées chez trois autres animaux sacrifiés dans les études de toxicité chronique de moins longue durée ont été envisagées comme la conséquence possible d'une déplétion des lymphocytes B.

Aucun effet sur les systèmes cardiovasculaire (électrocardiogramme, tension artérielle et fréquence cardiaque), respiratoire (fréquence respiratoire) et nerveux central n'a été observé après la première dose ou après des doses multiples.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée en vue de déterminer le pouvoir cancérogène de l'obinutuzumab.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été effectuée en vue d'établir le pouvoir mutagène de l'obinutuzumab

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Une étude poussée de toxicité sur le développement prénatal et postnatal a été réalisée sur des guenons cynomolgus gravides. Les animaux ont reçu des doses intraveineuses hebdomadaires d'obinutuzumab durant la gestation (période d'organogenèse; du jour 20 après l'accouplement jusqu'à la mise bas). Aucun effet tératogène n'a été observé chez les petits, mais une déplétion complète des cellules B a été observée au jour 28 après la mise bas. L'exposition de la progéniture au jour 28 après la mise bas suggère que l'obinutuzumab traverse la barrière placentaire. Les concentrations dans le sérum des petits au jour 28 postpartum étaient du même ordre que les concentrations sériques de la mère, tandis que les concentrations dans le lait le même jour étaient très faibles (moins de 0,5 % des taux sériques maternels correspondants), ce qui porte à croire que l'exposition des petits a dû survenir *in utero*. Le nombre de cellules B s'est normalisé, et la fonction immunitaire était rétablie six mois après la mise bas.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**GAZYVA**®

Obinutuzumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **GAZYVA**® 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 **GAZYVA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Chez les patients traités par GAZYVA, les effets secondaires graves suivants sont survenus et ont été mortels dans certains cas :

- des réactions liées à la perfusion graves et potentiellement mortelles.
- la réapparition d'une infection par le virus de l'hépatite B au cours du traitement par GAZYVA.
- une affection du cerveau grave et potentiellement mortelle appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- un syndrome de lyse tumorale (SLT), dû à la dégradation des cellules tumorales, qui peut risquer d'entraîner des dommages aux reins.
- des manifestations cardiovasculaires graves, parfois mortelles.
- des infections graves et mettant la vie en danger, dont certaines ont été mortelles.
- une thrombopénie (nombre trop bas de cellules qui aident à arrêter le saignement) grave et potentiellement mortelle, ce qui peut provoquer des saignements ou favoriser les saignements causés par d'autres facteurs.
- voir ci-dessous les signes et symptômes de ces effets secondaires graves. Si vous notez l'un ou l'autre des symptômes décrits, informez-en immédiatement votre médecin.

Pourquoi utilise-t-on GAZYVA?

GAZYVA contient de l'obinutuzumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Il est utilisé pour traiter deux types de cancer.

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - GAZYVA sert à traiter les adultes qui n'ont jamais été traités auparavant. Il est administré avec un autre médicament anticancéreux appelé chlorambucil.
- Lymphome folliculaire (LF) – un type de lymphome non hodgkinien. GAZYVA est administré :
 - en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter les patients atteints d'un LF de stade II volumineux, de stade III ou de stade IV qui n'ont jamais reçu de traitement contre le LF.
 - avec un autre médicament anticancéreux appelé bendamustine chez les patients qui ont reçu au moins un traitement par un médicament appelé rituximab et dont le LF est revenu ou s'est

aggravé après ce traitement.

- Les patients qui répondent au traitement par GAZYVA en association avec d'autres médicaments anticancéreux peuvent continuer de recevoir GAZYVA seul (en monothérapie) pendant au plus 2 ans.

La LLC et le LF sont des types de cancer du sang qui touche les lymphocytes B, un type de globules blancs. Les cellules B atteintes se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps. Elles sont donc en trop grand nombre en circulation dans votre sang. La LLC peut aussi causer une enflure des ganglions lymphatiques; ceux-ci font partie d'un réseau de vaisseaux circulant dans tout l'organisme qui sont remplis d'un liquide clair aqueux appelé lymph.

Comment GAZYVA agit-il?

GAZYVA se fixe à la surface des lymphocytes B et provoque leur destruction.

Quels sont les ingrédients de GAZYVA?

Ingrédients médicinaux : obinutuzumab.

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-histidine, eau pour injection, L-histidine, poloxamère 188, tréhalose.

GAZYVA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Chaque fiole en verre de 50 ml jetable contient une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab dans un concentré liquide de 40 ml (25 mg/ml), à diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, pour administration intraveineuse. GAZYVA est offert en emballages d'une fiole.

Ne prenez pas GAZYVA si :

- vous êtes allergique à l'obinutuzumab, à l'un des ingrédients du médicament ou à l'un des composants du contenant.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une administration appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre GAZYVA et informez-le de votre état ou de tous vos problèmes de santé, notamment :

- Réactions liées à la perfusion : GAZYVA s'administre par injection lente et prolongée dans une veine (perfusion intraveineuse). Les patients ont souvent des effets secondaires pendant la perfusion de GAZYVA. Dans la plupart des cas, on donne aussi aux patients des médicaments comme l'acétaminophène, des antihistaminiques et des stéroïdes (p. ex. la prednisone) avant la perfusion pour prévenir les réactions allergiques. Si vous avez une difficulté à respirer, des chaleurs ou des frissons, une urticaire ou une éruption cutanée qui démange, dites-le immédiatement à la personne qui fait la perfusion. Ces effets secondaires sont plus courants lors des premières perfusions de GAZYVA et diminuent lors des perfusions suivantes. Informez votre médecin si vous avez déjà souffert de problèmes respiratoires ou pulmonaires. Si vous présentez l'un de ces symptômes, on réduira la vitesse de perfusion ou interrompra la perfusion pendant quelque temps. La perfusion peut reprendre une fois les symptômes résolus ou atténués.

- Maladie cardiaque : si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou si vous prenez des médicaments contre l'hypertension (haute pression), votre médecin prendra particulièrement soin de vous durant votre traitement par GAZYVA.
- Hépatite B : si vous avez déjà eu ou pensez avoir eu une hépatite, mentionnez-le au médecin; il vérifiera soigneusement si vous présentez des signes d'hépatite B.
- Infection : pendant votre traitement par GAZYVA, vous pouvez contracter des infections. Certaines de ces infections peuvent être mortelles et graves; si vous croyez avoir une infection ou si vous avez déjà pris des médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire (comme des médicaments de chimiothérapie ou des immunosuppresseurs), vous devez absolument le dire à votre médecin. Une infection peut se manifester par l'un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre de 38 °C ou plus, frissons, toux, maux de gorge ou douleur au moment d'uriner. Chez les patients qui reçoivent GAZYVA en association avec une chimiothérapie, puis GAZYVA seul, le risque d'infections est élevé pendant et après le traitement. Les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques peuvent courir un risque accru d'infection. Les patients ayant une infection active ne doivent pas être traités par GAZYVA. Le risque d'infections mortelles ou graves peut être plus grand chez les patients prenant GAZYVA et la bendamustine que chez les patients prenant GAZYVA et l'association CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : des cas de LEMP ont été observés au cours d'un traitement par GAZYVA. La LEMP est une maladie qui occasionne des dommages neurologiques au cerveau. Si vous avez des pertes de mémoire, les idées embrouillées, un trouble de la marche, une maladresse, une tendance à chuter ou une faiblesse d'un côté du corps, des changements d'humeur ou une baisse de la vision, informez-en sur-le-champ votre médecin. Celui-ci déterminera si vous avez besoin de voir un neurologue.
- Syndrome de lyse tumorale (SLT) : des cas de SLT ont été signalés au cours de l'emploi de GAZYVA. Ce syndrome entraîne de façon soudaine une insuffisance rénale et un dérèglement du rythme cardiaque à cause d'altérations de la chimie sanguine, dont l'issue peut être fatale. Avisez votre médecin immédiatement si vous avez des palpitations ou des battements cardiaques irréguliers; des vomissements; une fatigue ou une faiblesse; de la difficulté à vous concentrer ou à penser; un gonflement, un engourdissement ou des fourmillements au niveau des mains, du visage ou des pieds; une douleur au dos; des crampes musculaires; une sensation d'évanouissement ou de la difficulté à respirer. Dans certains cas, le SLT n'a pas de manifestations cliniques à ses débuts; votre médecin vous soumettra à des analyses de sang pour vérifier ces symptômes et d'autres effets secondaires.
- Baisse du nombre de globules blancs : un nombre anormalement bas de globules blancs qui combattent l'infection est appelé neutropénie. Pendant votre traitement par GAZYVA, votre médecin demandera des analyses de sang pour vérifier votre nombre de globules blancs. Une neutropénie grave et potentiellement mortelle peut survenir pendant ou après le traitement par GAZYVA. Dans certains cas, une neutropénie peut durer plus d'un mois. Si votre nombre de globules blancs est bas, votre médecin peut vous prescrire un médicament qui aide à prévenir les infections.

- Baisse du nombre de plaquettes : les plaquettes aident à arrêter le saignement ou la perte de sang. GAZYVA peut réduire le nombre de plaquettes que contient votre sang; un nombre trop bas de plaquettes est appelé thrombopénie. Le processus de coagulation peut alors être perturbé. Informez votre médecin si vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter le risque de saignements (antiplaquettaires, anticoagulants). Pendant votre traitement par GAZYVA, votre médecin demandera des analyses de sang pour vérifier votre nombre de plaquettes. Une thrombopénie grave et potentiellement mortelle peut se déclarer pendant le traitement par GAZYVA. Des hémorragies mortelles sont survenues chez des patients traités par GAZYVA. Si votre nombre de plaquettes devient trop bas, votre médecin peut reporter votre traitement ou réduire votre dose.
- Perforation gastro-intestinale (un trou dans l'estomac ou les intestins) : une perforation gastro-intestinale a été signalée chez des patients traités par GAZYVA. La plupart des cas ont eu lieu chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. Un patient est décédé de la perforation gastro-intestinale. Certains patients ont subi une perforation grave.
- Réactions allergiques : des réactions allergiques immédiates (p. ex. anaphylaxie) et retardées (p. ex. maladie sérique) ont été rapportées chez les patients traités par GAZYVA. Votre médecin arrêtera de façon définitive le traitement s'il suspecte une réaction allergique pendant ou après une perfusion (p. ex. des symptômes qui surviennent habituellement après une administration antérieure et très rarement lors de la première perfusion).
- Vaccination : Certains vaccins pourraient ne pas être recommandés pendant le traitement par GAZYVA, et l'innocuité de certains vaccins après un traitement par GAZYVA n'a pas été étudiée. Si vous devez bientôt recevoir un vaccin ou si vous avez besoin de vous faire vacciner prochainement, informez-en votre médecin.

Autres mises en garde

L'emploi de GAZYVA pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été étudié. Si vous êtes enceinte, si vous pouvez concevoir ou si vous allaitez un enfant, ne manquez pas de demander à votre médecin si GAZYVA vous convient. Les femmes doivent éviter une grossesse et utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement par GAZYVA et pendant 18 mois après la dernière dose de GAZYVA. Les femmes doivent éviter d'allaiter durant le traitement et pendant les 18 mois qui suivent la dernière dose de GAZYVA. Si vous avez eu un enfant pendant que vous étiez sous GAZYVA, on surveillera votre nouveau-né pour vérifier si son immunité est réduite. On peut envisager de retarder la vaccination avec des vaccins à virus vivants jusqu'à ce que les défenses immunitaires de l'enfant soient suffisantes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment prendre GAZYVA

- GAZYVA vous sera administré par un professionnel de la santé dans un hôpital ou une clinique, conformément aux instructions de votre médecin, par perfusion intraveineuse durant plusieurs heures.

Dose habituelle

Leucémie lymphoïde chronique

Vous recevrez 6 cycles de traitement de 28 jours, qui se déroulent habituellement comme suit :

Premier cycle :

- jour 1 – 100 mg
- jour 1 (suite) ou jour 2 – 900 mg
- jour 8 – 1 000 mg
- jour 15 – 1 000 mg

Si vous pouvez tolérer la première perfusion de 100 mg le premier jour sans qu'on ait à modifier la vitesse de perfusion ou à interrompre la perfusion, on peut vous administrer aussi la deuxième perfusion (900 mg) le premier jour.

Cycles 2, 3, 4, 5 et 6 :

- jour 1 – 1 000 mg

Lymphome folliculaire qui est revenu

Vous recevrez 6 cycles de traitement par GAZYVA avec la bendamustine (chaque cycle dure 28 jours), suivis de GAZYVA en monothérapie (perfusion tous les 2 mois) pendant un maximum de 2 ans. Les administrations se répartissent normalement comme suit.

Premier cycle :

- Jour 1 – 1 000 mg
- Jour 8 – 1 000 mg
- Jour 15 – 1 000 mg

Cycles 2, 3, 4, 5 et 6, et en monothérapie :

- Jour 1 – 1 000 mg.

Lymphome folliculaire qui n'a jamais été traité

Vous recevrez 6 cycles de traitement par GAZYVA avec la bendamustine (chaque cycle dure 28 jours) ou 6 cycles de traitement par GAZYVA et l'association CHOP (chaque cycle dure 21 jours) suivis de 2 autres cycles de traitement par GAZYVA en monothérapie ou 8 cycles de traitement par GAZYVA et l'association CVP (chaque cycle dure 21 jours). Si votre lymphome répond au traitement, vous recevrez un traitement par GAZYVA en monothérapie (perfusion tous les 2 mois) pendant un maximum de 2 ans ou jusqu'au retour de votre cancer. Les administrations se répartissent normalement comme suit.

Premier cycle :

- Jour 1 – 1 000 mg

- Jour 8 – 1 000 mg
- Jour 15 – 1 000 mg

Cycles 2 à 6 ou 2 à 8, et en monothérapie :

- Jour 1 – 1 000 mg.

Avant chaque perfusion de GAZYVA, on vous donnera des médicaments qui aideront à réduire le risque de réaction liée à la perfusion ou de syndrome de lyse tumorale :

- liquides
- médicaments pour réduire une réaction allergique (antihistaminiques)
- médicaments pour réduire l'inflammation (corticostéroïdes)
- médicaments pour calmer la douleur (analgésiques)
- médicaments pour abaisser la fièvre
- médicaments pour prévenir le syndrome de lyse tumorale

Surdosage

Il est peu probable que vous receviez une dose excessive de GAZYVA, car des professionnels de la santé vous surveilleront de près durant les perfusions. Cependant, si vous pensez qu'on vous a administré une trop grande quantité de GAZYVA, appelez sans délai votre médecin et un centre antipoison.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de GAZYVA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez sauté une dose de GAZYVA, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci décidera à quel moment la prochaine dose devra être administrée.

Quels sont les effets secondaires possibles de GAZYVA?

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

Effets secondaires associés à GAZYVA

Très fréquents (peuvent toucher une personne sur 10)

- Nausées
- Diminution du nombre de globules rouges, qui transportent l'oxygène (manifestations : sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou à l'effort, difficulté de concentration)
- Diarrhée
- Constipation
- Perte de cheveux
- Maux de tête
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT <u>Réactions liées à la perfusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> difficulté à respirer, chaleurs ou frissons, urticaire ou éruption qui démange 		✓	
FRÉQUENT <u>Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) :</u> <ul style="list-style-type: none"> fièvre, mal de gorge, infection 		✓	
<u>Syndrome de lyse tumorale :</u> <ul style="list-style-type: none"> émission d'urine inférieure à la normale et spasmes musculaires (ce sont des symptômes de problèmes aux reins) 		✓	
<u>Perforation gastro-intestinale (un trou dans l'estomac ou les intestins) :</u> <ul style="list-style-type: none"> douleur abdominale, constipation, vomissements 		✓	
PEU FRÉQUENT <u>Infection :</u> <ul style="list-style-type: none"> fièvre (température de 38 °C ou plus), mal de gorge, toux, toute rougeur ou enflure, douleur à la miction 		✓	
<u>Thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines) :</u> <ul style="list-style-type: none"> fatigue, faiblesse 		✓	
<u>Maladie cardiaque :</u> <ul style="list-style-type: none"> douleur à la poitrine, accélération du rythme cardiaque ou battements cardiaques irréguliers 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • pertes de mémoire, difficulté à penser, difficulté à marcher ou baisse de la vision 		✓	
<u>Coagulation intravasculaire disséminée (CID) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • saignements à plusieurs endroits du corps, caillots sanguins, ecchymoses, chute de la tension artérielle, essoufflement, confusion, perte de mémoire ou changement de comportement, fièvre 		✓	
RARE <u>Infection par le virus de l'hépatite B :</u> <ul style="list-style-type: none"> • fièvre légère, nausées, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires ou abdominales, jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue 		✓	

Si vous avez un symptôme ou un effet indésirable gênant non mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour gêner vos activités quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être 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 secondaires](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 faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

GAZYVA sera conservé par les professionnels de la santé à l'hôpital ou à la clinique. Les consignes de conservation sont les suivantes :

- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption indiquée sur la fiole et la boîte.
- Laisser la fiole dans l'emballage externe pour la protéger de la lumière.
- Ne pas congeler ou ne pas agiter.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se débarrassera comme il se doit des médicaments qu'on n'utilise plus.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur GAZYVA :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.rochecanada.com), ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 25 juillet 2022

© 2014-2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

GAZYVA® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8