

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTruxima^{MC}

Rituximab pour injection

Solution à 10 mg/mL pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique

Fabriqué par :
Celltrion Inc.
23 Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
22014

Date d'approbation initiale :
4 avril 2019

Date de révision :
22 Août 2024

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Numéro de contrôle de la présentation : 288145
PrTruxima^{MC} est une marque de commerce de Celltrion Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 ENFANTS	5
1.2 PERSONNES ÂGÉES	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES	7
4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	7
4.3 ADMINISTRATION	10
4.4 PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION	12
4.5 DOSE OUBLIÉE	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 13	
7 DESCRIPTION	13
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
8.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES	23
8.1.1 Femmes enceintes	23
8.1.2 Femmes qui allaitent.....	24
8.1.3 Enfants	24
8.1.4 Personnes âgées.....	24
9 RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES INDÉSIRABLES	24
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	68
10.1 ENCADRÉ « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES »	68
10.2 APERÇU	68
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	69
11.1 MODE D'ACTION	70
11.2 PHARMACODYNAMIE	70
11.3 PHARMACOCINÉTIQUE	70
12 STABILITÉ, ENTREPOSAGE ET ÉLIMINATION	73
13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	74
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	75
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	75
15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	76
15.1 CONCEPTION DES ESSAIS COMPARATIFS ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES ÉTUDES	76

15.2	RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARATIVES	79
15.2.1	Études comparatives de biodisponibilité.....	79
15.2.1.1	Pharmacocinétique	79
15.2.1.2	Pharmacodynamie.....	81
15.2.2	Efficacité et innocuité comparatives	82
15.2.2.1	Efficacité.....	82
15.2.2.2	Innocuité.....	82
15.2.2.3	Immunogénicité	83
16	TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE COMPARATIVES.....	83
16.1	PHARMACODYNAMIE COMPARATIVE NON CLINIQUE.....	83
16.2	TOXICOLOGIE COMPARATIVE.....	84
17	ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	84
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	111
19	MONOGRAPHIES DES PRODUITS DE RÉFÉRENCE.....	112
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	113
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	122

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au Rituxan^{MD}.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées sur la base de la similarité entre TRUXIMA^{MC} et le médicament biologique de référence Rituxan^{MD}.

Lymphome non hodgkinien (LNH)

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est indiqué dans :

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

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet, ayant été traités auparavant ou n'ayant jamais été traités, en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide.

L'emploi de TRUXIMA^{MC} dans la LLC se base sur la prolongation de la survie sans progression. L'effet bénéfique relatif à la survie globale n'a pas été démontré dans des cas de LLC chez les patients ayant été traités auparavant. L'efficacité du traitement R-FC (TRUXIMA^{MC}-fludarabine-cyclophosphamide) chez des patients atteints de LLC qui avaient déjà reçu un tel traitement n'a pas été étudiée (voir ESSAIS CLINIQUES pour plus de détails).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les cas de LLC, l'analyse exploratoire de sous-groupes indique que l'administration à des personnes âgées est associée à des différences d'efficacité et d'innocuité. Voir ESSAIS CLINIQUES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES pour plus de détails.

- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

TRUXIMA^{MC}, en association avec le méthotrexate, est indiqué chez les patients adultes :

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

Il a été démontré par radiographie que TRUXIMA^{MC}, en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des lésions articulaires.

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

TRUXIMA^{MC}, en association avec des glucocorticoïdes, est indiqué chez les adultes comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM) actives et graves.

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

1.1 Enfants

Les effets de TRUXIMA^{MC} n'ont pas été étudiés chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les effets de TRUXIMA^{MC} n'ont pas été étudiés chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation, incluant tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, Teneur, Composition et conditionnement.

- TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité de type I ou de réactions anaphylactiques aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout constituant du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- TRUXIMA^{MC} est aussi contre-indiqué chez les patients qui sont atteints de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou qui en ont été atteints auparavant.
- L'emploi de TRUXIMA^{MC} n'est pas recommandé en présence d'infection grave et évolutive.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Généralités

TRUXIMA^{MC} (rituximab) est un médicament puissant. L'emploi de TRUXIMA^{MC} est associé à plusieurs réactions indésirables, dont certaines sont graves et menacent le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ce produit ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi appelée granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM). Les patients doivent être traités dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles, et où les médicaments et les soins de soutien nécessaires au traitement des réactions d'hypersensibilité (par exemple épinéphrine, antihistaminiques et glucocorticoïdes) sont immédiatement accessibles advenant

une réaction allergique durant la perfusion (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactions liées à la perfusion

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Les patients atteints de PR, de LNH ou de LLC qui ont reçu un traitement par TRUXIMA^{MC} courent un risque accru de LEMP. La LEMP peut entraîner une invalidité ou la mort. Les professionnels de la santé doivent surveiller tout signe ou symptôme évocateur de LEMP chez les patients qui reçoivent TRUXIMA^{MC}. L'arrêt immédiat du traitement par TRUXIMA^{MC} s'impose dès l'apparition du premier signe ou symptôme évoquant la LEMP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Leucoencéphalopathie multifocale progressive).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse et se soldant parfois par le décès ont été signalés en lien avec un syndrome de lyse tumorale après le traitement d'un LNH par TRUXIMA^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations liées à la perfusion).

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation du VHB est survenue chez des patients traités par TRUXIMA^{MC}, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique, voire le décès. Il faut soumettre tous les patients au dépistage d'une infection à VHB avant d'instaurer le traitement et les surveiller pendant et après le traitement par TRUXIMA^{MC}. Advenant une réactivation du VHB, il y aurait lieu de cesser l'administration de TRUXIMA^{MC} et des médicaments concomitants.

Réactions cutanéomuqueuses

De graves réactions cutanéomuqueuses, parfois mortelles, dont des cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome de Stevens-Johnson, ont été observées chez des patients traités par TRUXIMA^{MC}. En cas de réaction cutanéomuqueuse grave, il faut mettre fin au traitement par TRUXIMA^{MC} et consulter immédiatement un médecin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Infections

De graves infections, parfois mortelles, de nature bactérienne ou fongique, ou des infections virales, qu'elles soient nouvelles ou réactivées, peuvent survenir pendant le traitement à base de TRUXIMA^{MC} ou après la fin de ce traitement. L'emploi de TRUXIMA^{MC} n'est pas recommandé en présence d'infection évolutive grave. Il faut vérifier les antécédents de maladie infectieuse du patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections).

Appareil cardiovasculaire

Dans de rares cas, des manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalées après l'administration de TRUXIMA^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- Les perfusions de TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) doivent être administrées dans un centre où tous les appareils de réanimation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES) sont immédiatement accessibles et sous l'étroite supervision d'une personne ayant l'expérience et les aptitudes nécessaires pour maîtriser les réactions graves liées à la perfusion. **TRUXIMA^{MC} doit être administré par perfusion i.v. dans une tubulure réservée à ce médicament. Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux (voir Administration).**
- Des réactions d'hypersensibilité ainsi que de graves réactions liées à la perfusion peuvent survenir avec l'emploi de TRUXIMA^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Puisqu'une hypotension passagère peut se produire pendant la perfusion de TRUXIMA^{MC}, il y a lieu d'envisager de suspendre l'administration des antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à ce que celle-ci soit terminée.
- Les patients qui présentent une arythmie d'importance clinique devraient faire l'objet d'une surveillance cardiaque au cours de la perfusion de TRUXIMA^{MC} et lors des perfusions subséquentes. Une surveillance durant et après la perfusion de TRUXIMA^{MC} s'impose chez les patients souffrant de troubles cardiaques préexistants (tels qu'angine de poitrine et arythmie).

4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Dose habituelle

Lymphome non hodgkinien de faible grade ou folliculaire

Prémédication

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex. acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex. diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}.

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

Traitement initial

La posologie recommandée de TRUXIMA^{MC} en monothérapie est de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine pour quatre doses (jours 1, 8, 15 et 22).

La posologie recommandée de TRUXIMA^{MC} en association avec un protocole de chimiothérapie CVP est de 375 mg/m² pendant 8 cycles (21 jours/cycle), en perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie, après l'administration intraveineuse du composant glucocorticoïde du protocole CVP.

Traitement d'entretien

Dans les cas de lymphome folliculaire avancé à forte charge tumorale non traité auparavant, après l'obtention d'une réponse complète ou partielle au traitement d'induction, la dose recommandée pour le traitement d'entretien par TRUXIMA^{MC} est de 375 mg/m² de surface corporelle. Le traitement d'entretien par TRUXIMA^{MC} doit être amorcé huit semaines après la fin de l'administration de TRUXIMA^{MC} en association avec une chimiothérapie. En monothérapie, TRUXIMA^{MC} doit être administré toutes les huit semaines pour un maximum de 12 doses (deux ans).

La posologie recommandée de TRUXIMA^{MC} chez les patients qui ont répondu à un traitement d'induction, mais dont la maladie est récidivante ou réfractaire, est de 375 mg/m² tous les trois mois, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans.

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Prémédication

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex. acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex. diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}.

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

TRUXIMA^{MC} doit être administré en association avec une chimiothérapie CHOP. La posologie recommandée est de 375 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie après l'administration intraveineuse de la composante glucocorticoïde du protocole CHOP. Les autres composantes du protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) devraient être administrées après TRUXIMA^{MC}.

Leucémie lymphoïde chronique

Prémédication

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex. acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex. diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}.

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

La dose recommandée de TRUXIMA^{MC} en association avec la chimiothérapie chez les patients préalablement traités ou non est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée le jour 1 du premier cycle de traitement et suivie par 500 mg/m² de surface corporelle, administrés le jour 1 de chaque cycle suivant pendant un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de TRUXIMA^{MC}.

La prophylaxie comportant une hydratation adéquate et l'administration d'uricostatiques (comme l'allopurinol) 48 heures avant le début du traitement est recommandée dans les cas de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Si, dans les cas de LLC, la numération

lymphocytaire dépasse $25 \times 10^9/L$, il est recommandé d'administrer de la méthylprednisolone par voie i.v. peu de temps avant la perfusion de TRUXIMA^{MC} afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions aiguës à la perfusion ou du syndrome de libération de cytokines. Lors de l'étude ML17102, l'équivalent de 80 mg de méthylprednisolone (100 mg de prednisone par voie i.v.) a été administré avant les perfusions de rituximab pour injection. Au moins une dose de corticostéroïde a été administrée à 74 % des patients du groupe R-FC de l'étude ML17102, et 27 % ont reçu au moins deux doses.

Ajustements posologiques durant le traitement

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

TRUXIMA^{MC} dans le cadre d'un traitement par ZEVALIN^{MD} (ibritumomab tiuxétan)

Dans le cadre du traitement par ZEVALIN^{MD} (ibritumomab tiuxétan), le rituximab pour injection doit être administré deux fois. La première dose de TRUXIMA^{MC} est une perfusion unique de 250 mg/m^2 . Sept à 9 jours plus tard, la seconde dose de 250 mg/m^2 de TRUXIMA^{MC} doit être perfusée dans les 4 heures précédant l'administration du ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxétan. Consulter la monographie de ZEVALIN^{MD} pour obtenir des renseignements posologiques complets.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Prémédication

Une prémédication comprenant un analgésique ou un antipyrétique (p. ex. acétaminophène) et un antihistaminique (p. ex. diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}.

Une prémédication par des glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de rituximab, afin de réduire la fréquence et la gravité des manifestations liées à la perfusion. Les patients doivent finir de recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie i.v. 30 minutes avant chacune des perfusions de TRUXIMA^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Polyarthrite rhumatoïde, Manifestations liées à la perfusion).

Dose habituelle

Chaque traitement complet comprend deux perfusions i.v. de 1 000 mg de TRUXIMA^{MC}. La posologie recommandée de TRUXIMA^{MC} est de 1000 mg par perfusion i.v., suivie d'une deuxième perfusion i.v. de 1 000 mg deux semaines plus tard.

Traitements répétés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

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

L'efficacité et l'innocuité de la réadministration du traitement par TRUXIMA^{MC} n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.3 ADMINISTRATION

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux.

On devrait envisager une prémédication avec un glucocorticoïde, surtout si TRUXIMA^{MC} n'est pas administré en concomitance avec une chimiothérapie contenant un stéroïde. La prémédication peut atténuer les réactions liées à la perfusion. Dans l'essai clinique ML17102 portant sur la LLC, l'équivalent de 80 mg de méthylprednisolone (100 mg de prednisone par voie i.v.) a été administré à la plupart des patients avant chaque perfusion.

Première perfusion

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

Perfusions subséquentes

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

Première perfusion de chaque traitement

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

Deuxième perfusion de chaque traitement

Les perfusions subséquentes de TRUXIMA^{MC} peuvent être administrées à une vitesse initiale de 100 mg/h, qui sera augmentée par paliers de 100 mg/h à intervalles de 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Cette vitesse correspond à une période d'administration de 3,25 heures.

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

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

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

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

Première perfusion

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

Perfusions subséquentes

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

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

4.4 PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION

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

4.5 DOSE OUBLIÉE

Leucémie lymphoïde chronique

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

LYMPHOME NON HODGKINIEN

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

5 SURDOSAGE

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Perfusion – 10 mg/mL	Chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80 et eau pour injection

Présentation et composition

TRUXIMA^{MC} est un concentré liquide stérile, transparent, incolore et sans agent de conservation pour l'administration par voie intraveineuse. TRUXIMA^{MC} est offert en concentration de 10 mg/mL dans des fioles à usage unique de 100 mg (10 mL) ou de 500 mg (50 mL). Conçu pour l'administration intraveineuse, ce produit est formulé dans une solution de chlorure de sodium à 9,0 mg/mL, de citrate trisodique dihydraté à 7,35 mg/mL, de polysorbate 80 à 0,7 mg/mL et d'eau stérile pour injection. Le pH est ajusté à 6,5.

Ingrédients non médicinaux

En plus du rituximab, son ingrédient actif, chaque fiole de TRUXIMA^{MC} contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 80 et eau pour injection.

Conditionnement

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injectoin) est offert en fioles à usage unique de 100 mg ou 500 mg dans une solution stérile sans agent de conservation.

100 mg : chaque boîte contient deux fioles à 100 mg/10 mL (10 mg/mL).

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

7 DESCRIPTION

TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, la marque de commerce du produit administré doit être clairement consignée (ou indiquée) dans le dossier du patient.

LYMPHOME NON HODGKINIEN ET LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Manifestations liées à la perfusion

La perfusion de TRUXIMA^{MC} est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines ou d'autres médiateurs chimiques. Une réaction grave liée à la perfusion peut être impossible à distinguer cliniquement des réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération

de cytokines. De graves réactions liées à la perfusion et ayant entraîné le décès ont été signalées depuis la commercialisation du produit. Les réactions graves liées à la perfusion sont habituellement apparues entre 30 minutes et 2 heures après le début de la première perfusion de TRUXIMA^{MC}. Ces réactions se manifestaient par des réactions pulmonaires et comprenaient, dans certains cas, une lyse tumorale rapide et des caractéristiques du syndrome de lyse tumorale en plus d'autres symptômes, tels que fièvre, frissons, raideur, hypotension, urticaire, bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire aiguë et œdème de Quincke (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Expérience tirée d'essais cliniques en héματο-oncologie).

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

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

Une prémédication comprenant un antipyrétique et un antihistaminique (p. ex. acétaminophène et diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}. La prémédication par un glucocorticoïde est aussi à envisager, surtout si TRUXIMA^{MC} n'est pas administré en association avec une chimiothérapie comportant un stéroïde (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

réaction grave, le médecin traitant décidera d'administrer ou non d'autres perfusions en fonction de chaque cas, après avoir mis en balance les risques et les avantages pour le patient.

Manifestations pulmonaires

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

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

Syndrome de lyse tumorale

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

Anaphylaxie

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Appareil cardiovasculaire

Puisqu'une hypotension passagère peut se produire pendant la perfusion de TRUXIMA^{MC}, il y a lieu d'envisager de suspendre l'administration des médicaments antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à ce qu'elle soit terminée. Dans de rares cas, des manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles ont été signalées après l'administration de TRUXIMA^{MC}. Ces manifestations incluaient notamment l'angine de poitrine, des arythmies cardiaques (p. ex. flutter et fibrillation auriculaires), de l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et le choc cardiogénique. Les perfusions de TRUXIMA^{MC} doivent être interrompues en présence de manifestations cardiorespiratoires graves ou menaçant le pronostic vital. Les patients qui présentent des manifestations cardiovasculaires cliniquement significatives doivent être soumis à une surveillance cardiaque pendant et après les perfusions subséquentes de TRUXIMA^{MC}. Des troubles cardiaques préexistants, y compris des arythmies et une angine de poitrine, ont récidivé pendant un traitement par TRUXIMA^{MC}, et la surveillance des patients à risque s'impose tout au long de la période de perfusion et immédiatement après.

Capacité à conduire et faire fonctionner des machines

On ignore si TRUXIMA^{MC} perturbe la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines, mais l'activité pharmacologique et les réactions indésirables signalées à ce jour indiquent que ce genre d'effet n'est pas à prévoir. Il n'en demeure pas moins que les personnes qui conduisent ou utilisent des machines potentiellement dangereuses doivent prendre des mesures de précautions appropriées.

Appareil digestif

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

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

Hématologie

Myélosuppression

Bien que TRUXIMA^{MC} ne soit pas un agent myélosuppresseur en monothérapie, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage le traitement de patients chez qui le nombre de neutrophiles est inférieur à $1,5 \times 10^9/L$, et/ou le nombre de plaquettes inférieur à $75 \times 10^9/L$, car l'expérience clinique chez de tels patients est limitée. Le rituximab pour injection a été administré à des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse autologue ainsi qu'à d'autres groupes à risque vraisemblablement atteints d'insuffisance médullaire, cela sans provoquer de myélotoxicité. La neutropénie de grade 3-4 et une baisse de la numération leucocytaire étaient très courantes lors de l'étude ML17102, lorsque le rituximab pour injection était administré en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide. Aucune lymphopénie de grade 4 n'a été observée. La neutropénie et la neutropénie fébrile se sont produites à une fréquence plus élevée dans le groupe sous R-FC. Cette différence ne s'est pas traduite par une hausse statistiquement significative du taux d'hospitalisations.

Système immunitaire

Formation de HAMA ou de HACA

Aucun anticorps humain anti-souris (HAMA) n'a été décelé chez les 67 patients évalués. La recherche d'anticorps humains anti-chimères (HACA) s'est révélée positive chez 1,1 % des patients évalués (4 patients sur 356). Les patients qui possèdent des anticorps HAMA ou HACA

sont susceptibles de présenter des réactions allergiques ou des réactions d'hypersensibilité lors d'un traitement par le rituximab pour injection ou un autre anticorps monoclonal murin ou chimérique.

Immunisation

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

Les patients traités par TRUXIMA^{MC} peuvent recevoir des vaccins à virus non vivant. Cependant, le taux de réponse à ces vaccins pourrait être réduit. Dans une étude non randomisée, des patients présentant un LNH de faible grade récidivant ou réfractaire qui recevaient le rituximab pour injection en monothérapie ont eu un taux de réponse à la vaccination inférieur à celui des témoins en bonne santé non traités lors de l'immunisation par l'antigène de rappel du tétanos (16 % p/r à 81 %) et par l'hémocyanine de patelle (néoantigène) (4 % p/r à 76 %) lorsque l'on a évalué l'augmentation du titre d'anticorps par un facteur > 2.

Les titres d'anticorps préthérapeutiques moyens p/r à un ensemble d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, oreillons, rubéole, varicelle) se sont maintenus pendant au moins 6 mois après le traitement par le rituximab pour injection.

Infections

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

Réactivation de l'hépatite B avec hépatite fulminante associée

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

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

Advenant une réactivation de l'hépatite B, il y aurait lieu d'interrompre le traitement par TRUXIMA^{MC} et toute chimiothérapie concomitante, puis d'amorcer un traitement antiviral approprié. Les données concernant l'innocuité de la réadministration de rituximab pour injection chez les patients qui présentent une hépatite consécutive à la réactivation du VHB sont insuffisantes.

Autres infections virales graves

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

Réactivation de la tuberculose

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

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut effectuer une formule sanguine complète et une numération plaquettaire à intervalles réguliers chez les patients atteints d'un cancer hématologique pendant un traitement par TRUXIMA^{MC} et plus fréquemment en présence de cytopénie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Manifestations neurologiques

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

Il faut conseiller aux patients traités avec TRUXIMA^{MC} de signaler à leur médecin tout signe ou

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

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

Peau

On a signalé de rares cas, parfois mortels, de réactions cutanéomuqueuses graves, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de dermatite lichénoïde, de dermatite vésicobulleuse, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de pemphigus paranéoplasique. Ces réactions sont survenues entre quelques jours et plusieurs mois après l'exposition au rituximab pour injection. Les personnes qui présentent une réaction cutanéomuqueuse grave devraient suspendre leur traitement par TRUXIMA^{MC} et consulter immédiatement un médecin. En cas de réaction cutanée grave, il faut mettre fin au traitement de façon permanente si l'on soupçonne une corrélation avec le traitement par TRUXIMA^{MC}. Une biopsie cutanée peut aider à établir le diagnostic et à orienter le traitement subséquent.

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

Manifestations liées à la perfusion

La perfusion de TRUXIMA^{MC} est associée à des réactions qui pourraient découler de la libération de cytokines ou d'autres médiateurs chimiques. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication comprenant un antipyrétique et un antihistaminique (p. ex. acétaminophène et diphenhydramine) doit toujours être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une prémédication par des glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}, afin de réduire la fréquence et la gravité des manifestations liées à la perfusion (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Polyarthrite rhumatoïde et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Polyarthrite rhumatoïde). Chez les patients atteints de GPA/PAM, TRUXIMA^{MC} a été administré en association avec de fortes doses de glucocorticoïdes intraveineux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, GPA/PAM), ce qui aurait réduit l'incidence et l'intensité de telles manifestations. Lors de l'étude clinique sur la GPA/PAM, les réactions à la perfusion étaient définies comme toute manifestation survenant dans la population admissible à l'analyse d'innocuité au cours des 24 heures suivant la perfusion et considérée par les investigateurs comme étant liée à la perfusion. Parmi les 99 patients recevant TRUXIMA^{MC}, 12 % ont éprouvé au moins une réaction liée à la perfusion. Toutes étaient de grade 1 ou 2 selon les critères de toxicité courants (CTC). Les réactions les plus fréquentes comprenaient le syndrome de libération de cytokines, les bouffées vasomotrices,

l'irritation de la gorge et les tremblements.

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

Après la commercialisation, on a signalé des réactions violentes liées à la perfusion, dont l'issue était mortelle (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Polyarthrite rhumatoïde, Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament). Il est possible que des maladies concomitantes aient contribué à une telle issue. Les patients atteints de cardiopathie préexistante ou ayant des antécédents de réactions cardiorespiratoires néfastes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

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

Selon la gravité des réactions liées à la perfusion et les interventions requises, l'administration de TRUXIMA^{MC} sera arrêtée temporairement ou définitivement.

Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients ayant reçu des protéines par voie intraveineuse. On doit disposer de traitements médicaux, notamment d'épinéphrine, d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes, au cas où une réaction d'hypersensibilité surviendrait durant l'administration de TRUXIMA^{MC}.

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Appareil cardiovasculaire

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

Une angine de poitrine, des arythmies cardiaques, tels un flutter et une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde sont survenus chez des patients traités par le

rituximab pour injection. Les patients qui présentent une arythmie d'importance clinique devraient faire l'objet d'une surveillance cardiaque au cours de la perfusion de TRUXIMA^{MC} et lors des perfusions subséquentes. Une surveillance étroite durant et après la perfusion s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque (tels qu'angine de poitrine et arythmie) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

Capacité à conduire et faire fonctionner des machines

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

Système immunitaire

Dans les études cliniques, la recherche d'anticorps humains anti-chimères (HACA) s'est révélée positive chez 96 des 1 039 patients (9,2 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez la majorité des patients, l'apparition de HACA n'était pas associée à une détérioration clinique ni à un risque accru de réactions lors des perfusions ultérieures. La présence de HACA pouvait être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou des réactions allergiques après la deuxième perfusion lors des traitements subséquents. Les manifestations pourraient inclure des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques ou un choc anaphylactique. On a aussi observé, quoique rarement, une incapacité à réduire le nombre de cellules B après l'administration de traitements répétés.

Au total, la présence de HACA a été détectée chez 23 (23 %) des 99 patients atteints de GPA/PAM recevant TRUXIMA^{MC} dans les 18 premiers mois de leur traitement. On ignore l'importance clinique de la formation de HACA pour les patients traités par le rituximab pour injection.

Immunisation

Avant d'amorcer un traitement par TRUXIMA^{MC}, le médecin doit revoir le statut vaccinal du patient et, si possible, faire en sorte que tous ses vaccins soient à jour, conformément aux lignes directrices actuelles sur l'immunisation. La vaccination doit être terminée au moins 4 semaines avant la première perfusion de TRUXIMA^{MC}.

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant après un traitement par le rituximab pour injection n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'immunisation par vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant le traitement par TRUXIMA^{MC} ni au cours d'une déplétion en lymphocytes B périphériques.

Les patients traités par TRUXIMA^{MC} peuvent recevoir des vaccins inertes. Toutefois, la réponse aux vaccins inertes risque d'être réduite. Lors d'une étude randomisée, les patients atteints de PR traités par une association de rituximab pour injection et de méthotrexate avaient un taux de réponse comparable à l'antigène de rappel du tétanos (39 % p/r à 42 %), mais un taux de réponse réduit au vaccin polysaccharidique pneumococcique (43 % p/r à 82 % pour au moins 2 sérotypes d'anticorps pneumococcique) et à l'hémocyanine de patelle (néoantigène) (47 % p/r à 93 %) lorsque les vaccins étaient administrés au moins 6 mois après le rituximab pour injection, comparativement aux patients ne recevant que le méthotrexate. Si des vaccins inertes sont nécessaires pendant un traitement par TRUXIMA^{MC}, la vaccination doit être terminée au moins 4 semaines avant le début de la prochaine administration de TRUXIMA^{MC}.

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

Infections

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

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

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été signalés, y compris des cas mortels, chez des patients atteints de PR ou de GPA/PAM recevant le rituximab pour injection.

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

Il faut conseiller aux patients traités avec TRUXIMA^{MC} de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme neurologique. Les médecins qui traitent des patients atteints de maladies auto-immunes doivent être sensibilisés à tout nouveau signe ou symptôme évoquant la LEMP afin d'envisager un diagnostic différentiel de LEMP chez les patients qui signalent l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques. Si la situation clinique l'exige, il faut envisager la consultation d'un neurologue. La LEMP se manifeste par divers symptômes qui progressent au fil des jours ou des semaines. Il s'agit notamment d'une faiblesse croissante dans un côté du corps, d'une maladresse des membres, de troubles visuels, de changements de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant de la confusion et des changements de personnalité. Il convient d'interrompre immédiatement le traitement par TRUXIMA^{MC} dès les premiers signes ou symptômes évoquant la

LEMP et de faire une évaluation du cerveau à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comportant ou non un produit de contraste dérivé du gadolinium. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de LEMP par la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien. En présence de LEMP confirmée, il faut cesser l'administration de TRUXIMA^{MC} et envisager d'arrêter ou de réduire toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur concomitants.

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

Peau

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

Utilisation chez les patients atteints de PR sans réponse inadéquate préalable aux anti-TNF

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

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

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

L'efficacité et l'innocuité de TRUXIMA^{MC} dans le traitement des maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde et la GPA/PAM n'ont pas été établies.

8.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1.1 Femmes enceintes

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

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

8.1.2 Femmes qui allaitent

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

8.1.3 Enfants

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

8.1.4 Personnes âgées

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

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

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

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

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

9 RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES INDÉSIRABLES

Les profils de réactions indésirables rapportés dans les études cliniques qui comparaient TRUXIMA^{MC} au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des

réactions indésirables dans cette section est basée sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

Aperçu des réactions médicamenteuses indésirables – HÉMATO-ONCOLOGIE

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

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

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

Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux signalés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES EN HÉMATO-ONCOLOGIE

Les tableaux qui suivent résument la fréquence des réactions indésirables signalées pendant un traitement par le rituximab pour injection, seul ou en association avec une chimiothérapie, et provenant des données d'études cliniques. Ces réactions indésirables sont survenues dans des études comportant un seul groupe de traitement ou ont présenté une différence d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin dans au moins l'un des principaux essais cliniques randomisés. Les réactions indésirables sont répertoriées dans l'une des catégories des tableaux ci-dessous en fonction de l'incidence la plus élevée notée dans l'un des principaux essais cliniques. Pour chaque niveau de fréquence, les réactions indésirables sont énumérées en ordre décroissant de gravité. La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes (entre $\leq 1/100$ et $< 1/10$) et peu fréquentes (entre $\geq 1/1000$ et $< 1/100$).

Rituximab pour injection en monothérapie/traitement d'entretien

Les réactions indésirables qui figurent dans le

Tableau 2 sont tirées d'études comportant un seul groupe de traitement, menées auprès de 356 patients atteints de lymphome de faible grade ou de lymphome folliculaire auxquels on a administré du rituximab pour injection toutes les semaines en monothérapie afin de traiter, pour la première fois ou non, un lymphome non hodgkinien pendant une période maximale de 4 semaines dans la plupart des cas. Elles proviennent également d'études de phase I menées auprès de 25 patients ayant reçu des doses autres que la dose habituelle de 375 mg/m² à raison de quatre doses et d'une dose unique allant jusqu'à 500 mg/m². Le tableau comprend aussi les réactions indésirables notées chez 671 patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant reçu le rituximab pour injection comme traitement d'entretien pendant un maximum de 2 ans après avoir bien répondu à un traitement d'induction par le protocole CHOP, R-CHOP, R-CVP ou R-FCM (voir ESSAIS CLINIQUES pour plus de détails). Les réactions indésirables ont été signalées pendant une période maximale de 12 mois après la monothérapie et d'un mois après le traitement d'entretien par le rituximab pour injection.

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

Appareil ou système	Très fréquentes (≥ 10 %)	Fréquentes (≥ 1 % à < 10 %)	Peu fréquentes (≥ 0,1 % à < 1 %)
Infections et infestations	infections bactériennes, infections virales,	état septique, *pneumonie, *infection fébrile, *zona, *infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections d'étiologie inconnue	
Systèmes sanguin et lymphatique	neutropénie, leucopénie	anémie, thrombopénie	troubles de la coagulation, anémie aplasique transitoire, anémie hémolytique, adénopathie
Système immunitaire	œdème de Quincke	hypersensibilité	
Métabolisme et nutrition		hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, œdème du visage, hausse de LDH, hypocalcémie	
Psychiatrie			dépression, nervosité
Système nerveux		paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, étourdissements, anxiété	Dysgueusie
Ophtalmologie		dérèglement de l'appareil lacrymal, conjonctivite	
Oreille et labyrinthe		acouphènes, douleur à l'oreille	
Appareil cardiovasculaire		+ infarctus du myocarde, *arythmie, +fibrillation auriculaire, tachycardie, *trouble cardiaque	*insuffisance ventriculaire gauche, *tachycardie supraventriculaire, *tachycardie ventriculaire, *angine, *ischémie myocardique, bradycardie
Troubles vasculaires		hypertension, hypotension orthostatique, hypotension	
Système respiratoire, thoracique et médiastinal		bronchospasme, trouble respiratoire, douleur thoracique, dyspnée, toux, rhinite	asthme, bronchiolite oblitérants, trouble pulmonaire, hypoxie
Appareil digestif	nausées,	vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation de la gorge	distension abdominale

Appareil ou système	Très fréquentes (≥ 10 %)	Fréquentes (≥ 1 % à < 10 %)	Peu fréquentes (≥ 0,1 % à < 1 %)
Peau et annexes cutanées	prurit, éruption cutanée	urticaire, *alopécie, transpiration, sueurs nocturnes	
Appareil locomoteur, tissus conjonctifs et troubles osseux		hypertonie, myalgie, arthralgie, douleur dorsale, douleur au cou, douleur	
Troubles généraux et au point d'injection	fièvre, frissons, asthénie, céphalées	douleur liée à la tumeur, bouffées vasomotrices, malaise, syndrome pseudogrippal	Douleur au site de perfusion
Épreuves de laboratoire	réduction des taux d'IgG		
Pour chaque terme, la fréquence était fondée sur toutes les réactions, quel qu'en soit le grade (léger à grave), sauf pour les termes marqués d'un « + » pour lesquels la fréquence repose uniquement sur le dénombrement des réactions graves (grade d'au moins 3 selon les critères de toxicité courante du NCI). Seule la fréquence la plus élevée observée dans les essais a été indiquée.			

Rituximab pour injection en monothérapie

Les réactions indésirables ci-dessous étaient jugées par les investigateurs comme ayant un lien certain ou inconnu avec le rituximab pour injection et ont été signalées pendant le traitement ou jusqu'à 12 mois après la fin du traitement. Les réactions indésirables ont été cotées d'après les critères de toxicités courantes de l'Institut national du cancer du Canada.

Tableau 3 Sommaire des manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des 365 patients souffrant de LNH recevant du rituximab pour injection en monothérapie dans les essais cliniques

Appareil ou système Manifestation indésirable	Tous les grades		Grades 3 et 4	
	N	%	N	%
Ensemble des réactions indésirables	324	91,0	63	17,7
Systèmes sanguin et lymphatique				
Leucopénie	44	12,4	10	2,8
Neutropénie	40	11,2	15	4,2
Thrombopénie	34	9,6	6	1,7
Anémie	13	3,7	4	1,1
Organisme entier				
Fièvre	172	48,3	2	0,6
Frissons	113	31,7	8	2,2
Asthénie	64	18,0	1	0,3
Céphalées	45	12,6	2	0,6
Irritation de la gorge	27	7,6	-	-
Douleur abdominale	25	7,0	2	0,6
Dorsalgie	16	4,5	1	0,3
Bouffées vasomotrices	15	4,2	-	-
Douleur	15	4,2	-	-
Douleur thoracique	8	2,2	-	-
Infection	7	2,0	2	0,6
Malaise	7	2,0	-	-
Douleur liée à la tumeur	6	1,7	-	-
Syndrome grippal	5	1,4	-	-

Appareil ou système Manifestation indésirable	Tous les grades		Grades 3 et 4	
	N	%	N	%
Douleur au cou	4	1,1	-	-
Appareil cardiovasculaire				
Hypotension	35	9,8	3	0,8
Hypertension	16	4,5	1	0,3
Arythmie	5	1,4	2	0,6
Tachycardie	5	1,4	-	-
Hypotension orthostatique	4	1,1	-	-
Appareil digestif				
Nausées	61	17,1	1	0,3
Vomissements	24	6,7	1	0,3
Diarrhée	15	4,2	-	-
Anorexie	10	2,8	-	-
Dyspepsie	10	2,8	-	-
Dysphagie	5	1,4	1	0,3
Stomatite	5	1,4	-	-
Constipation	4	1,1	-	-
Métabolisme et troubles de la nutrition				
Œdème de Quincke	38	10,7	1	0,3
Hyperglycémie	19	5,3	1	0,3
Œdème périphérique	17	4,8	-	-
Hypocalcémie	8	2,2	-	-
Hausse du lactate-déshydrogénase	8	2,2	-	-
Œdème du visage	4	1,1	-	-
Amaigrissement	4	1,1	-	-
Système musculosquelettique				
Myalgie	29	8,1	1	0,3
Arthralgie	21	5,9	2	0,6
Hypertonie	5	1,4	-	-
Douleur	4	1,1	1	0,3
Système nerveux				
Étourdissements	26	7,3	-	-
Paresthésie	9	2,5	-	-
Anxiété	8	2,2	-	-
Insomnie	8	2,2	-	-
Vasodilatation	6	1,7	-	-
Agitation	5	1,4	-	-
Hypoesthésie	5	1,4	-	-
Appareil respiratoire				
Bronchospasme	28	7,9	5	1,4
Rhinite	26	7,3	1	0,3
Toux accrue	18	5,1	1	0,3
Dyspnée	8	2,2	3	0,8
Pneumonie	7	2,0	1	0,3
Infection	6	1,7	1	0,3
Sinusite	6	1,7	-	-
Pharyngite	5	1,4	-	-
Bronchite	4	1,1	-	-
Douleur thoracique	4	1,1	-	-
Système respiratoire	4	1,1	-	-
Peau et annexes cutanées				
Prurit	44	12,4	1	0,3
Éruptions cutanées	40	11,2	1	0,3
Urticaire	26	7,3	3	0,8
Transpiration	10	2,8	-	-
Sueurs nocturnes	10	2,8	-	-
Zona	8	2,2	1	0,3
Herpès simplex	5	1,4	1	0,3

Appareil ou système Manifestation indésirable	Tous les grades		Grades 3 et 4	
	N	%	N	%
Organes des sens				
Dérèglement de l'appareil lacrymal	11	3,1	-	-
Conjonctivite	5	1,4	-	-
Otalgie	4	1,1	-	-
Acouphènes	4	1,1	-	-

Réactions indésirables observées moins fréquemment dans les essais cliniques (< 1 %)

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

Sous-groupes

Patients âgés (≥ 65 ans) : L'incidence d'une réaction indésirable quelconque et l'incidence des réactions de grade 3 ou 4 étaient similaires chez les patients âgés (n = 94) et les patients plus jeunes (n = 237; 88,3 % p/r à 92,0 % pour les réactions indésirables tous grades confondus, et 16,0 % p/r à 18,1 % pour les réactions de grade 3 ou 4).

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

Réadministration du traitement : Le pourcentage de patients ayant signalé une réaction indésirable quelconque ou une réaction de grade 3 ou 4 lors de la réadministration du traitement par le rituximab pour injection (n = 60) était similaire au pourcentage observé lors de l'exposition initiale (n = 203; 95,0 % p/r à 89,7 % pour toute réaction indésirable et 13,3 % p/r à 14,8 % pour les réactions de grade 3 ou 4).

Traitement d'entretien par le rituximab pour injection

Lymphome non hodgkinien folliculaire non traité auparavant

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

Tableau 4 Sommaire des réactions indésirables rapportées chez $\geq 1\%$ des patients recevant un traitement d'entretien par le rituximab pour injection dans MO18264

Appareil ou système Manifestation indésirable	Observation n = 508 n (%)	Rituximab n = 501 n (%)
Tous les appareils ou systèmes	179 (35,2)	263 (52,5)
Infections et infestations	114 (22,4)	184 (36,7)
Bronchite	24 (4,7)	47 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (2,2)	26 (5,2)
Sinusite	8 (1,6)	19 (3,8)
Infection	10 (2,0)	12 (2,4)
Rhinopharyngite	14 (2,8)	8 (1,6)
Infection urinaire	8 (1,6)	13 (2,6)
Herpès oral	2 (0,4)	10 (2,0)
Rhinite	2 (0,4)	10 (2,0)
Infection pulmonaire	4 (0,8)	7 (1,4)
Pharyngite	4 (0,8)	7 (1,4)
Pneumonie	4 (0,8)	7 (1,4)
Infection des voies respiratoires	3 (0,8)	8 (1,6)
Infection virale	3 (0,6)	5 (1,0)
Otite	1 (0,2)	5 (1,0)
Gastro-entérite	1 (0,2)	5 (1,0)
Systèmes sanguin et lymphatique	7 (1,4)	26 (5,2)
Neutropénie	5 (1,0)	19 (3,8)
Leucopénie	1 (0,2)	8 (1,6)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (y compris les kystes ou polypes)	19 (3,7)	22 (4,4)
Carcinome basocellulaire	4 (0,8)	5 (1,0)

Réactions indésirables peu fréquentes (< 1 %) signalées lors de l'essai clinique MO18264 (et non mentionnées dans la section sur les réactions indésirables en hématologie)

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

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

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

Troubles du système cardiovasculaire : valvulopathie aortique, arrêt cardiaque, myocardiopathie congestive, extrasystoles ventriculaires.

Troubles des systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal : douleur oro-pharyngée, dyspnée, apnée du sommeil, hémorragie pulmonaire, rhinorrhée.

Troubles de l'appareil digestif : obstruction intestinale, hernie abdominale, hernie inguinale, hernie ombilicale, polypes du côlon, gastro-œsophagite, perforation jéjunale, hypertrophie de la glande parotide, sigmoïdite.

Appareil locomoteur et tissus conjonctifs : arthralgie, protrusion du disque intervertébral, syndrome de Thibierge et Weissenbach.

Troubles généraux et au point d'injection : hyperthermie

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

Troubles oculaires : conjonctivite, glaucome, maculopathie

Épreuves de laboratoire : baisse de la numération leucocytaire, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de la gammaglutamyltransférase.

Troubles vasculaires : thrombophlébite, thrombose de la veine cave.

Troubles des systèmes rénal et urinaire : hydronéphrose.

Tableau 5 Résumé des MI de grade 3–5 par groupe d'âge (MSAP) dans MO18264

Groupe d'âge (années)	Observation n = 508 n (%)	Rituximab n = 501 n (%)
< 65	n = 387	n = 379
Total des patients ayant au moins une MI de grade 3/4	54 (13,9)	84 (22,2)
Nombre total de patients ayant au moins une MI d'infections et	2 (0,5)	16 (4,2)
Total des patients ayant une MI de grade 5	1 (0,2)	2 (0,5)
Total des patients ayant une MI d'infection et d'infestations de grade 5	—	—*
65–74 inclusivement	n = 97	n = 99
Total des patients ayant au moins une MI de grade 3/4	18 (18,6)	24 (24,2)
Nombre total de patients ayant au moins une MI d'infections et	2 (2,1)	4 (4,0)
Total des patients ayant une MI de grade 5	1 (1,0)	—
Total des patients ayant une MI d'infection et d'infestations de grade 5	—	—
≥ 75	n = 24	n = 23
Total des patients ayant au moins une MI de grade 3/4	9 (37,5)	6 (26,1)
Nombre total de patients ayant au moins une MI d'infections et	1 (4,2)	2 (8,7)
Total des patients ayant une MI de grade 5	—	1 (4,3)
Total des patients ayant une MI d'infection et d'infestations de grade 5	—	—

MSAP : Population de l'analyse de l'innocuité du traitement d'entretien
 Les pourcentages sont basés sur le nombre correspondant (n).

* Un patient est décédé d'une hépatite B fulminante (catégorisée une MI hépatobiliaire plutôt qu'une MI infection et infestations).

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

Lymphome non hodgkinien folliculaire réfractaire/récidivant

Les données ci-dessous proviennent d'un essai clinique de phase III dans lequel des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire réfractaire ou récidivant ont été randomisés, dans un premier temps, dans deux groupes, l'un devant recevoir un traitement d'induction par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), l'autre un traitement d'induction par l'association rituximab pour injection plus protocole CHOP (R-CHOP). Les patients ayant répondu à l'un ou l'autre traitement d'induction (CHOP ou R-CHOP) ont, dans un deuxième temps, été randomisés dans deux groupes, l'un ne recevant plus de traitement (observation), l'autre recevant un traitement d'entretien par le rituximab pour injection.

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

Tableau 6 Phase d'induction : Résumé des manifestations indésirables NCIC-CTC de grades 3 et 4 rapportés chez \geq 1% des 462 patients dans chaque groupe de traitement (CHOP ou R-CHOP)

Appareil ou système	Incidence N (%)	
	CHOP	R-CHOP
Manifestation indésirable	152 (67)	185 (79)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie*	108 (47)	129 (55)
Leucopénie	106 (46)	111 (47)
Thrombopénie	18 (8)	17 (7)
Neutropénie fébrile*	8 (4)	14 (6)
Hématotoxicité	12 (5)	9 (4)
Anémie	5 (2)	6 (3)
Lymphopénie	3 (1)	2 (<1)
Appareil cardiovasculaire		
Douleur cardiaque	6 (3)	2 (<1)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée*	9 (4)	13 (6)
Vomissements	8 (4)	7 (3)
Diarrhée	5 (2)	6 (3)
Douleur abdominale	6 (3)	4 (2)
Constipation*	1 (<1)	7 (3)
Stomatite*	1 (<1)	4 (2)
Troubles généraux et au point d'injection		
Asthénie	10 (4)	5 (2)
Fièvre	6 (3)	7 (3)
Douleur	1 (<1)	3 (1)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité*	-	10 (4)
Infections et infestations		
Infection neutropénique	18 (8)	15 (6)
État septique	5 (2)	3 (1)
Infection urinaire	4 (2)	3 (1)
Pneumonie	-	3 (1)
Métabolisme et troubles de la nutrition		
Hyperglycémie	5 (2)	4 (2)
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs		

Appareil ou système	Incidence N (%)	
	CHOP	R-CHOP
Dorsalgie*	1 (<1)	4 (2)
Douleur aux extrémités	3 (1)	-
Système nerveux		
Troubles sensoriels	4 (2)	7 (3)
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		
Dyspnée	6 (3)	3 (1)
Tissus cutanés et sous-cutanés		
Alopécie*	15 (7)	30 (13)
Troubles cutanés*	2 (<1)	4 (2)
Troubles vasculaires		
Thrombose veineuse profonde	3 (1)	2 (<1)

* **Les manifestations indésirables** qui ont été rapportées à une incidence plus élevée ($\geq 2\%$ de différence) dans le groupe R-CHOP comparativement au groupe CHOP et, par conséquent, peut être attribuable au rituximab pour injection.

Au total, 333 patients (167 en observation, 166 sous rituximab) ont été inclus dans les analyses d'innocuité de la phase d'entretien de l'étude. Le traitement d'entretien par le rituximab pour injection consistait en une perfusion unique de 375 mg/m² de surface corporelle, administré tous les 3 mois sur une période maximale de 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

Tableau 7 Phase d'entretien : Résumé des manifestations indésirables NCIC-CTC (Grades 1–4 et grades 3-4) rapportés chez $\geq 1\%$ des 333 patients dans chaque groupe de traitement (observation ou traitement d'entretien par le rituximab)

Appareil ou système	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)
Manifestation indésirable (MI) Nombre total de patients ayant présenté au moins une MI	138 (83)	41 (25)	151 (91)	64 (39)
Systèmes sanguin et lymphatique				
Leucopénie* #	37 (22)	4 (2)	50 (30)	9 (5)
Neutropénie* #	22 (13)	8 (5)	40 (24)	18 (11)
Thrombopénie	23 (14)	2 (1)	20 (12)	1 (<1)
Hématotoxicité	4 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (1)
Lymphopénie	2 (1)	-	2 (1)	-
Leucopénie* #	37 (22)	4 (2)	50 (30)	9 (5)
Appareil cardiovasculaire				
Trouble cardiaque #	9 (5)	4 (2)	10 (6)	6 (4)
Palpitations*	-	-	3 (2)	-
Angine de poitrine	2 (1)	2 (1)	-	-
Arythmie	-	-	2 (1)	-
Oreille et labyrinthe				
Trouble auditif	1 (<1)	-	2 (1)	-
Ophthalmologie				
Conjonctivite*	-	-	3 (2)	-
Appareil digestif				
Diarrhée*	14 (8)	2 (1)	17 (10)	2 (1)
Douleur abdominale*	11 (7)	-	17 (10)	-
Nausées	14 (8)	-	14 (8)	-
Stomatite*	2 (1)	-	14 (8)	-
Dyspepsie	6 (4)	-	8 (5)	-
Vomissements*	4 (2)	-	9 (5)	-
Constipation*	2 (1)	-	8 (5)	-
Douleur abdominale haute	3 (2)	-	4 (2)	-

Appareil ou système	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)
Distension abdominale	3 (2)	-	2 (1)	-
Sécheresse buccale	3 (2)	-	2 (1)	-
Œsophagite par reflux	3 (2)	-	-	-
Ulcère gastrique	2 (1)	-	-	-
Ulcère gastro-intestinal	-	-	2 (1)	-
Obstruction intestinale	-	-	2 (1)	2 (1)
Troubles généraux et au point d'injection				
Asthénie*	43 (26)	4 (2)	50 (30)	1 (<1)
Fièvre*	6 (4)	1 (<1)	12 (7)	2 (1)
Syndrome pseudo-grippal*	6 (4)	-	10 (6)	-
Douleur*	2 (1)	-	7 (4)	-
Douleur thoracique	5 (3)	-	3 (2)	-
Œdème dû à une maladie cardiaque	3 (2)	-	4 (2)	-
Œdème périphérique	3 (2)	-	3 (2)	-
Frissons*	-	-	5 (3)	-
Malaise thoracique	1 (<1)	-	2 (1)	-
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité*	1 (<1)	-	12 (7)	-
Infections et infestations				
Rhinopharyngite*	5 (3)	-	14 (8)	-
Infection des voies respiratoires supérieures*	4 (2)	-	13 (8)	-
Sinusite*	2 (1)	-	10 (6)	-
Zona*	4 (2)	-	7 (4)	2 (1)
Bronchite	6 (4)	-	4 (2)	-
Infection des voies respiratoires inférieures*	2 (1)	-	7 (4)	-
Infection urinaire	4 (2)	-	5 (3)	-
Herpès simplex*	2 (1)	-	6 (4)	-
Grippe	3 (2)	-	5 (3)	-
Pharyngite*	1 (<1)	-	6 (4)	-
Pneumonie*	2 (1)	1 (<1)	5 (3)	4 (2)
Infection des voies respiratoires*	-	-	7 (4)	3 (2)
Candidose	1 (<1)	-	3 (2)	-
Gastro-entérite	2 (1)	-	2 (1)	-
Infection pulmonaire	1 (<1)	-	3 (2)	-
Rhinite	1 (<1)	-	3 (2)	-
Cystite	1 (<1)	-	2 (1)	-
Diverticulite	1 (<1)	-	2 (1)	-
Otite	1 (<1)	-	2 (1)	-
Infection de l'œil*	-	-	3 (2)	-
Infection localisée	1 (<1)	-	2 (1)	-
Onychomycose	1 (<1)	-	2 (1)	-
Infection buccale	1 (<1)	-	2 (1)	-
Candidose vagale	1 (<1)	-	2 (1)	-
Infection virale*	-	-	3 (2)	-
Cellulite	2 (1)	-	-	-
Infection fébrile	-	-	2 (1)	2 (1)
Infection	2 (1)	-	-	-
Otite externe	-	-	2 (1)	-
Épreuves de laboratoire				
Amaigrissement	6 (4)	-	8 (5)	-
Gain pondéral	3 (2)	-	7 (4)	-
Hausse de lactico-déshydrogénase	1 (<1)	-	3 (2)	-
Hausse de phosphatase alcaline	-	-	2 (1)	-
Métabolisme et troubles de la nutrition				

Appareil ou système	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)
Anorexie	8 (5)	-	5 (3)	-
Hyperglycémie	3 (2)	-	2 (1)	-
Hypokaliémie	2 (1)	-	1 (<1)	-
Diabète sucré	2 (1)	-	-	-
Goutte	-	-	2 (1)	-
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs				
Arthralgie*	13 (8)	-	20 (12)	-
Myalgie*	12 (7)	-	17 (10)	-
Dorsalgie	8 (5)	-	12 (7)	-
Douleur aux extrémités*	2 (1)	-	11 (7)	-
Douleur osseuse	5 (3)	-	7 (4)	-
Douleur à l'épaule	2 (1)	-	5 (3)	-
Douleur à l'aîne	2 (1)	-	4 (2)	-
Douleur musculo-squelettique	3 (2)	-	1 (<1)	-
Douleur au cou	1 (<1)	-	2 (1)	-
Douleur au flanc	-	-	2 (1)	-
Spasmes musculaires	-	-	2 (1)	-
Faiblesse musculaire	-	-	2 (1)	-
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et polypes)				
Douleur liée au cancer	1 (<1)	-	2 (1)	-
Système nerveux				
Troubles sensoriels	40 (24)	2 (1)	38 (23)	3 (2)
Céphalées	8 (5)	-	9 (5)	-
Étourdissements	6 (4)	-	3 (2)	-
Insomnie	5 (3)	-	4 (2)	-
Dysgueusie	2 (1)	-	1 (<1)	-
Vertige	1 (<1)	-	2 (1)	-
Syncope	2 (1)	-	-	-
Psychiatrie				
Anxiété	6 (4)	-	6 (4)	-
Dépression	4 (2)	-	4 (2)	-
Altération de l'humeur	1 (<1)	-	2 (1)	-
Systèmes rénal et urinaire				
Dysurie	3 (2)	-	4 (2)	-
Pollakisurie	1 (<1)	-	4 (2)	-
Néphrolithiase	2 (1)	-	1 (<1)	-
Nocturie	1 (<1)	-	2 (1)	-
Hématurie	-	-	2 (1)	-
Coliques rénales	-	-	2 (1)	-
Incontinence urinaire	2 (1)	-	-	-
Seins et appareil reproducteur				
Aménorrhée	-	-	2 (1)	-
Douleur testiculaire	2 (1)	-	-	-
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal				
Toux*	15 (9)	-	22 (13)	2 (1)
Dyspnée	7 (4)	-	5 (3)	-
Dyspnée d'effort	2 (1)	-	4 (2)	-
Rhinite allergique	2 (1)	-	2 (1)	-
Congestion nasale	-	-	3 (2)	-
Douleur au pharyngolarynx	-	-	3 (2)	-
Trouble pulmonaire	-	-	2 (1)	-
Épanchement pleural	2 (1)	-	-	-
Douleur à la plèvre	-	-	2 (1)	-

Appareil ou système	Incidence			
	Observation N = 167		Rituximab N = 166	
	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)	Grade 1-4 N (%)	Grade 3-4 N (%)
Peau et annexes cutanées				
Alopécie	12 (7)	-	12 (7)	3 (2)
Éruptions cutanées	11 (7)	-	10 (6)	-
Hyperhidrose	10 (6)	2 (1)	7 (4)	-
Sueurs nocturnes	10 (6)	-	6 (4)	-
Prurit	6 (4)	-	6 (4)	-
Troubles cutanés	4 (2)	-	3 (2)	-
Éruptions prurigineuses	3 (2)	-	3 (2)	-
Trouble unguéal	2 (1)	-	2 (1)	-
Dermatite	1 (<1)	-	2 (1)	-
Psoriasis	3 (2)	-	-	-
Éruptions érythémateuses	1 (<1)	-	2 (1)	-
Œdème périorbital	2 (1)	-	-	-
Troubles vasculaires				
Bouffées vasomotrices*	3 (2)	-	7 (4)	-
Hémorragie	3 (2)	-	3 (2)	-
Hypertension	3 (2)	2 (1)	3 (2)	3 (2)
Lymphœdème	-	-	2 (1)	-

* Les manifestations indésirables (grades 1-4) qui ont été rapportées à une incidence plus élevée ($\geq 2\%$ de différence) dans le groupe de traitement d'entretien par le rituximab comparativement au groupe d'observation, peuvent être attribuables au rituximab pour injection.

Les manifestations indésirables (grades 3-4) qui ont été rapportées à une incidence plus élevée ($\geq 2\%$ de différence) dans le groupe de traitement d'entretien par le rituximab comparativement au groupe d'observation, peuvent être attribuables au rituximab pour injection.

Rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie dans le traitement du LNH et la LLC

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

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

Appareil ou système	Très fréquentes ($\geq 10\%$)	Fréquentes ($\geq 1\%$ à $<10\%$)
Infections et infestations	bronchite	bronchite aiguë, sinusite, hépatite B*
Systèmes sanguin et lymphatique	Neutropénie# neutropénie fébrile thrombopénie	pancytopénie, granulocytopénie
Tissus cutanés et sous-cutanés labyrinthe	alopécie	troubles cutanés
Troubles généraux et au point d'injection		fatigue, frissons

* Inclut réactivation et infection primaire; fréquence fondée sur les résultats du schéma R-FC chez les patients atteints de LLC, préalablement traités

La fréquence indiquée était fondée uniquement sur les réactions graves, définies dans les essais cliniques comme des réactions de grade ≥ 3 selon les critères de toxicité courante du NCI.

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

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

Rituximab pour injection en association avec une chimiothérapie CVP

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

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

Appareil ou système	Incidence	
	CVP N=159 N (%)	R-CVP N=162 N (%)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	3 (1,9)	13 (8,0)
Anémie SAP	4 (2,5)	4 (2,5)
Leucopénie SAP	-	2 (1,2)
Adénopathie	2 (1,3)	-
Appareil cardiovasculaire		
Palpitations	2 (1,3)	2 (1,2)
Tachycardie SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Oreille et labyrinthe		
Otalgie	3 (1,9)	4 (2,5)
Acouphènes	1 (0,6)	2 (1,2)
Vertige	2 (1,3)	-
Ophtalmologie		
Vision floue	4 (2,5)	5 (3,1)
Douleur oculaire	1 (0,6)	4 (2,5)
Sécheresse oculaire SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritation des yeux	2 (1,3)	1 (0,6)
Appareil digestif		
Nausées	56 (35,2)	55 (24,0)
Constipation	43 (27,0)	42 (25,9)
Douleur abdominale SAP	21 (13,2)	23 (14,2)
Vomissements SAP	25 (15,7)	19 (11,7)
Dyspepsie	16 (10,1)	23 (14,2)
Diarrhée SAP	19 (11,9)	19 (11,7)
Douleur abdominale haute	10 (6,3)	11 (6,8)
Stomatite	11 (6,9)	7 (4,3)
Douleur buccale	3 (1,9)	9 (5,6)
Distension abdominale	3 (1,9)	4 (2,5)
Douleur abdominale	2 (1,3)	4 (2,5)
Flatulence	2 (1,3)	4 (2,5)
Ulcération de la bouche	3 (1,9)	3 (1,9)
Ascites	3 (1,9)	1 (0,6)
Gastrite SAP	1 (0,6)	3 (1,9)
Douleur abdominale basse	2 (1,3)	1 (0,6)
Stomatite aphteuse	1 (0,6)	2 (1,2)
Reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique	1 (0,6)	2 (1,2)
Hémorragie rectale	2 (1,3)	1 (0,6)
Mal de dents	2 (1,3)	1 (0,6)
Dysphagie	-	2 (1,2)
Hypoesthésie orale	-	2 (1,2)

	Incidence	
	CVP N=159 N (%)	R-CVP N=162 N (%)
Appareil ou système		
Selles molles	2 (1,3)	-
Ulcération de la langue	2 (1,3)	-
Troubles généraux et au point d'injection		
Fatigue	39 (24,5)	38 (23,5)
Fièvre	14 (8,8)	21 (13,0)
Asthénie	14 (8,8)	8 (4,9)
Léthargie	9 (5,7)	12 (7,4)
Syndrome pseudo-grippal*	7 (4,4)	13 (8,0)
Frissons	3 (1,9)	16 (9,9)
Douleur SAP	5 (3,1)	12 (7,4)
Douleur thoracique	5 (3,1)	11 (6,8)
Oppression thoracique	2 (1,3)	11 (6,8)
Œdème périphérique	8 (5,0)	5 (3,1)
Inflammation des muqueuses SAP	4 (2,5)	5 (3,1)
Douleur à l'aisselle	4 (2,5)	-
Bouffées vasomotrices	1 (0,6)	2 (1,2)
Malaise	1 (0,6)	2 (1,2)
Malaise thoracique	-	2 (1,2)
Hyperpyrexie	-	2 (1,2)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité SAP	1 (0,6)	5 (3,1)
Allergie saisonnière	1 (0,6)	2 (1,2)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	11 (6,9)	15 (9,3)
Infection des voies respiratoires supérieures SAP	9 (5,7)	4 (2,5)
Infection des voies urinaires SAP	6 (3,8)	6 (3,7)
Herpès simplex	4 (2,5)	4 (2,5)
Pneumonie SAP	2 (1,3)	6 (3,7)
Infection des voies respiratoires inférieures SAP	1 (0,6)	6 (3,7)
Grippe	4 (2,5)	2 (1,2)
Pharyngite	3 (1,9)	1 (0,6)
Infection virale SAP	-	4 (2,5)
Gastro-entérite virale SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Zona	2 (1,3)	1 (0,6)
Candidose buccale	1 (0,6)	2 (1,2)
Abcès dentaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Infection SAP	-	2 (1,2)
Septicémie neutropénique	2 (1,3)	-
Infection des voies respiratoires SAP	-	2 (1,2)
Sinusite SAP	2 (1,3)	-
Lésions, empoisonnement et complications lors des procédures		
Excoriation	3 (1,9)	1 (0,6)
Entorse articulaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Épreuves de laboratoire		
Gain pondéral	2 (1,3)	6 (3,7)
Amaigrissement	4 (2,5)	3 (1,9)
Augmentation du glucose sanguin	2 (1,3)	-
Hausse de lacticodéshydrogénase	2 (1,3)	-
Métabolisme et troubles de la nutrition		
Anorexie	5 (3,1)	2 (1,2)
Hausse de l'appétit SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Hyperglycémie SAP	-	2 (1,2)
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs		
Dorsalgie	16 (10,1)	13 (8,0)
Arthralgie	11 (6,9)	14 (8,6)
Douleur aux extrémités	9 (5,7)	10 (6,2)
Myalgie	7 (4,4)	9 (5,6)
Crampe musculaire	3 (1,9)	10 (6,2)

	Incidence	
	CVP N=159 N (%)	R-CVP N=162 N (%)
Appareil ou système		
Douleur osseuse	5 (3,1)	5 (3,1)
Douleur à l'aine	5 (3,1)	2 (1,2)
Douleur à la mâchoire	3 (1,9)	4 (2,5)
Douleur au cou	6 (3,8)	-
Douleur à la paroi thoracique	2 (1,3)	3 (1,9)
Enflure des articulations	3 (1,9)	2 (1,2)
Douleur aux fesses	2 (1,3)	-
Douleur faciale	-	2 (1,2)
Système nerveux		
Céphalées	30 (18,9)	29 (17,9)
Neuropathie périphérique SAP	25 (15,7)	30 (18,5)
Paresthésie	25 (15,7)	28 (17,3)
Hypoesthésie	11 (6,9)	14 (8,6)
Étourdissements	13 (8,2)	9 (5,6)
Dysgueusie	8 (5,0)	11 (6,8)
Neuropathie périphérique sensorielle	5 (3,1)	1 (0,6)
Polyneuropathie SAP	3 (1,9)	2 (1,2)
Neuropathie SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Parosmie	4 (2,5)	-
Dysphonie	2 (1,3)	1 (0,6)
Hyperesthésie	1 (0,6)	2 (1,2)
Paresthésie buccale	-	3 (1,9)
Tremblements	1 (0,6)	2 (1,2)
Sensation de brûlure SAP	-	2 (1,2)
Céphalées sinusales	2 (1,3)	-
Psychiatrie		
Insomnie	16 (10,1)	20 (12,3)
Dépression	7 (4,4)	4 (2,5)
Anxiété	4 (2,5)	3 (1,9)
Troubles de l'humeur SAP	1 (0,6)	3 (1,9)
Troubles du sommeil SAP	1 (0,6)	2 (1,2)
Irritabilité	-	2 (1,2)
Systèmes rénal et urinaire		
Dysurie	4 (2,5)	2 (1,2)
Pollakiurie	2 (1,3)	4 (2,5)
Urgence mictionnelle	2 (1,3)	3 (1,9)
Cystite SAP	2 (1,3)	2 (1,2)
Hématurie	-	2 (1,2)
Insuffisance rénale aiguë	-	2 (1,2)
Rétention urinaire	-	2 (1,2)
Seins et appareil reproducteur		
Douleur mammaire	1 (0,6)	2 (1,2)
Hémorragie vaginale	2 (1,3)	1 (0,6)
Aménorrhée SAP	-	2 (1,2)
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		
Toux	8 (5,0)	25 (15,4)
Douleur au pharyngolarynx	15 (9,4)	17 (10,5)
Dyspnée	9 (5,7)	14 (8,6)
Bronchite SAP	3 (1,9)	6 (3,7)
Congestion nasale	3 (1,9)	4 (2,5)
Irritation de la gorge	-	6 (3,7)
Asthme SAP	3 (1,9)	1 (0,6)
Dyspnée d'effort	3 (1,9)	1 (0,6)
Épanchement pleural	2 (1,3)	2 (1,2)
Rhinite SAP	3 (1,9)	1 (0,6)
Resserrement de la gorge	-	4 (2,5)
Bronchospasme SAP	-	3 (1,9)
Hoquet	2 (1,3)	1 (0,6)
Enrouement	2 (1,3)	1 (0,6)

	Incidence	
	CVP N=159	R-CVP N=162
Appareil ou système	N (%)	N (%)
Toux productive	1 (0,6)	2 (1,2)
Congestion des voies respiratoires	1 (0,6)	2 (1,2)
Respiration sifflante	1 (0,6)	2 (1,2)
Douleur aux sinus	2 (1,3)	-
Tissus cutanés et sous-cutanés		
Alopécie	21 (13,2)	22 (13,6)
Éruptions cutanées SAP	7 (4,4)	22 (13,6)
Prurit	1 (0,6)	15 (9,3)
Sueurs nocturnes	8 (5,0)	5 (3,1)
Sueurs excessives	5 (3,1)	6 (3,7)
Urticaire SAP	-	9 (5,6)
Érythème	-	5 (3,1)
Acné SAP	-	4 (2,5)
Sécheresse de la peau	1 (0,6)	3 (1,9)
Hypotrichose	1 (0,6)	3 (1,9)
Éruptions cutanées généralisées	2 (1,3)	2 (1,2)
Contusions	2 (1,3)	1 (0,6)
Psoriasis	2 (1,3)	1 (0,6)
Éruptions prurigineuses	1 (0,6)	2 (1,2)
Lésions cutanées SAP	-	3 (1,9)
Douleur de la peau	2 (1,3)	-
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	4 (2,5)	21 (13,0)
Hypertension SAP	3 (1,9)	8 (4,9)
Hypotension SAP	1 (0,6)	6 (3,7)
Lymphœdème SAP	2 (1,3)	-
Phlébite SAP	-	2 (1,2)

Rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie CHOP

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

Tableau 10 Résumé des manifestations indésirables de grades 3 et 4 (y compris les infections de grade 2) rapportées dans ≥ 1 % des 398 patients de chaque groupe de traitement (CHOP ou R-CHOP)

Toute manifestation indésirable de grades 3 et 4 (incluant les infections de grade 2)	Incidence	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
	N (%)	N (%)
Appareil ou système	148 (75,5)	164 (81,2)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie fébrile [#]	47 (24,0)	46 (22,8)
Neutropénie	10 (5,1)	11 (5,4)
Anémie	10 (5,1)	9 (4,5)
Pancytopénie	2 (1,0)	2 (1,0)
Thrombopénie	2 (1,0)	2 (1,0)
Douleur cardiaque		
Insuffisance cardiaque	11 (5,6)	9 (4,5)
Fibrillation auriculaire*	1 (0,5)	5 (2,5)
Œdème pulmonaire	2 (1,0)	4 (2,0)
Tachycardie	1 (0,5)	3 (1,5)
Cardiomyopathie	3 (1,5)	-
Dysfonction ventriculaire gauche	2 (1,0)	-

Toute manifestation indésirable de grades 3 et 4 (incluant les infections de grade 2)	Incidence	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
	N (%)	N (%)
Troubles endocriniens		
Diabète sucré mal maîtrisé	4 (2,0)	2 (1,0)
Appareil digestif		
Vomissements	13 (6,6)	8 (4,0)
Douleur abdominale*	9 (4,6)	13 (6,4)
Constipation	8 (4,1)	6 (3,0)
Nausées	9 (4,6)	4 (2,0)
Diarrhée	5 (2,6)	5 (2,5)
Trouble gastro-intestinal	3 (1,5)	2 (1,0)
Douleur abdominale haute	2 (1,0)	-
Dysphagie	2 (1,0)	-
Gastrite	2 (1,0)	-
Iléus paralytique	2 (1,0)	-
Mélena	2 (1,0)	-
Troubles généraux et au point d'injection		
Fièvre	34 (17,3)	26 (12,9)
Fatigue	14 (7,1)	9 (4,5)
Détérioration générale de l'état physique	10 (5,1)	10 (5,0)
Inflammation des muqueuses	5 (2,6)	8 (4,0)
Tremblements*	2 (1,0)	7 (3,5)
Douleur thoracique	4 (2,0)	4 (2,0)
Syndrome pseudo-grippal*	3 (1,5)	4 (2,0)
Chute	4 (2,0)	3 (1,5)
Malaise	4 (2,0)	2 (1,0)
Défaillance polyviscérale	4 (2,0)	2 (1,0)
Asthénie	1 (0,5)	4 (2,0)
œdème des membres inférieurs	1 (0,5)	4 (2,0)
Œdème	-	3 (1,5)
Ulcère	2 (1,0)	1 (0,5)
Troubles hépato-biliaires		
Cholestase	1 (0,5)	3 (1,5)
Infections et infestations		
Bronchite*	16 (8,2)	24 (11,9)
Infection urinaire	18 (9,2)	20 (9,9)
Pneumonie	15 (7,7)	11 (5,4)
Scepticémie	7 (3,6)	4 (2,0)
Choc scepticémique	7 (3,6)	4 (2,0)
Zona*	3 (1,5)	8 (4,0)
Infection d'un implant	5 (2,6)	4 (2,0)
Septicémie staphylococcique	3 (1,5)	5 (2,5)
Superinfection pulmonaire	4 (2,0)	5 (2,5)
Bronchite aiguë*	1 (0,5)	5 (2,5)
Infection pulmonaire	4 (2,0)	2 (1,0)
Sinusite*	-	5 (2,5)
Herpès simplex	3 (1,5)	3 (1,5)
Amygdalite	3 (1,5)	3 (1,5)
Infection	3 (1,5)	2 (1,0)
Rhinopharyngite	3 (1,5)	2 (1,0)
Cystite	2 (1,0)	1 (0,5)
Érysipèle	2 (1,0)	1 (0,5)
Gastro-entérite à <i>Helicobacter</i>	2 (1,0)	-
Septicémie à <i>Escherichia</i>	2 (1,0)	-
Infection dentaire	2 (1,0)	-
Blessure et intoxication		
Fracture du col du fémur	2 (1,0)	2 (1,0)
Épreuves de laboratoire		
Fraction d'éjection anormale	4 (2,0)	4 (2,0)
Hémocultures positives	4 (2,0)	1 (0,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Toute manifestation indésirable de grades 3 et 4 (incluant les infections de grade 2)	Incidence	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
	N (%)	N (%)
Anorexie	5 (2,6)	4 (2,0)
Déshydratation	2 (1,0)	-
Hyperglycémie	2 (1,0)	-
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et troubles osseux		
Dorsalgie*	2 (1,0)	5 (2,5)
Sciatique	2 (1,0)	2 (1,0)
Système nerveux		
Paresthésie	2 (1,0)	5 (2,5)
Vertiges (à l'exclusion du vertige)	3 (1,5)	2 (1,0)
Accident vasculaire cérébral	1 (0,5)	3 (1,5)
Polyneuropathie	2 (1,0)	2 (1,0)
Maisse du niveau de conscience	2 (1,0)	-
Psychiatrie		
Confusion	5 (2,6)	-
Dépression	2 (1,0)	2 (1,0)
Systèmes rénal et urinaire		
Colique rénale	2 (1,0)	2 (1,0)
Rétention urinaire	2 (1,0)	1 (0,5)
Insuffisance rénale	2 (1,0)	-
Systèmes respiratoire, thoracique et médiastinal		
Dyspnée*	7 (3,6)	18 (8,9)
Toux	7 (3,6)	8 (4,0)
Rhinite	5 (2,6)	2 (1,0)
Rhinorrhée	4 (2,0)	1 (0,5)
Tissus cutanés et sous-cutanés		
Prurit	3 (1,5)	3 (1,5)
Troubles vasculaires		
Thrombose veineuse profonde	6 (3,1)	6 (3,0)
Hypotension	3 (1,5)	5 (2,5)
Hypertension*	1 (0,5)	5 (2,5)
Embolie pulmonaire	3 (1,5)	2 (1,0)
Thrombose veineuse	1 (0,5)	4 (2,0)
Ischémie périphérique	2 (1,0)	-
Phlébite	2 (1,0)	-

* Les manifestations indésirables qui ont été signalées à une incidence plus élevée (≥ 2 % de différence) dans le groupe R-CHOP par rapport au groupe CHOP et, par conséquent, peuvent être attribués à R-CHOP.

Neutropénie fébrile tel que signalée par les investigateurs : Fièvre et neutropénie avec ou sans infection documentée (voir ci-dessous, sous-section Infections).

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

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

Rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie FC

Le tableau suivant montre toutes les manifestations indésirables de grades 3 et 4 ainsi que les manifestations indésirables graves dont la différence de fréquence avec l'autre groupe de traitement

(R-FC ou FC) était $\geq 2\%$ dans les études ML17102 et BO17072. Les manifestations indésirables de grades 1 et 2 et la lymphocytopénie de grade 4 n'ont pas été notées dans l'étude ML17102. Dans les deux groupes au total, 550 manifestations indésirables graves ont été signalées chez 344 patients dans l'analyse primaire de l'étude ML17102. Les infections et infestations (15 % pour le groupe FC p/r à 18 % pour le groupe R-FC) de même que les troubles sanguins et lymphatiques (11 % pour le groupe FC p/r à 17 % pour le groupe R-FC) ont été signalés à des fréquences plus élevées, comme prévu, dans le groupe recevant le rituximab. Un cas de tuberculose a été noté parmi les manifestations indésirables dans le groupe R-FC. Les résultats mis à jour concernant la survie globale (analyse finale) de l'étude ML17102 ont montré qu'après une période d'observation médiane de 66,4 mois (quatre années additionnelles de données de suivi après l'analyse primaire), le profil d'innocuité du rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie FC n'avait pas changé par rapport au profil signalé par suite de l'analyse primaire.

Tableau 11 Résumé des manifestations indésirables de grade 3 et 4 et des manifestations indésirables graves qui se sont produites avec une différence dans l'incidence $\geq 2\%$ entre soit le groupe R-FC ou le groupe FC

	Incidence			
	ML17102 (LLC - Patients n'ayant jamais été traités**)		BO17072 (Patients atteints de LLC ayant déjà été traités)	
	FC N = 396 N (%)	R-FC N = 397 N (%)	FC N = 272 N (%)	R-FC N = 274 N (%)
Toute manifestation indésirable de grade 3 et 4*				
Troubles des systèmes lymphatique et sanguin				
Neutropénie	75 (18,9)	119 (30,0)	108 (39,7)	116 (42,3)
Leucopénie	46 (11,6)	93 (23,4)	-	-
Thrombopénie	39 (9,8)	26 (6,5)	-	-
Neutropénie fébrile	22 (5,6)	37 (9,3)	32 (11,8)	40 (14,6)
Anémie	26 (6,6)	16 (4,0)	-	-
Pancytopénie	5 (1,3)	13 (3,3)	-	-
Granulocytopénie			12 (4,4)	18 (6,6)
Troubles généraux et au point d'injection				
Fièvre	21 (5,3)	12 (3,0)	-	-
Infections et infestations				
Hépatite B	-	-	-	6 (2,2)
Tout manifestation indésirable grave*				
Troubles des systèmes lymphatique et sanguin				
Neutropénie fébrile	22 (5,6)	30 (7,6)	21 (7,7)	29 (10,6)
Anémie	-	-	11 (4,0)	3 (1,1)

* Des manifestations indésirables de grade 1 et 2 et la lymphocytopénie de grade 4 n'ont pas été observées dans ML17102.

** Analyse primaire : Temps d'observation médian de 20,7 mois.

Tableau 12 Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des décès par stade de Binet dans ML17102 (Analyse primaire : Temps d'observation médian de 20,7 mois)

Stade de Binet	FC	R-FC
----------------	----	------

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

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

Tableau 13 Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des MI ayant entraîné la mort par stade de Binet dans BO17072

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

Tableau 14 Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des décès par âge dans ML17102 (Analyse primaire : Temps d'observation médian de 20,7 mois)

Âge (années)	FC	R-FC
< 65		
N	280	275
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	168 (60)	203 (74)
Décès (%)	31 (11)	26 (9)
≥ 65- ≤ 70		
N	91	90
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	59 (65)	72 (80)
Décès (%)	15 (16)	6 (7)
> 70		

Âge (années)	FC	R-FC
N	25	32
Patients ayant présenté au moins une MI (%)	19 (76)	29 (91)
Décès (%)	1 (4)	1 (3)

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

Tableau 15 Résumé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 et des MI ayant entraîné la mort par âge dans BO17072

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

Information supplémentaire sur certaines réactions indésirables graves – Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique

Réactions liées à la perfusion

Monothérapie de 4 semaines

Un ensemble de symptômes liés à la perfusion et comprenant diverses manifestations telles qu'hypotension, fièvre, frissons, urticaire, bronchospasme, sensation de gonflement de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), nausées, fatigue, maux de tête, prurit, dyspnée, rhinite, vomissements, bouffées vasomotrices et douleur dans les sites atteints a été observé en association avec la perfusion de rituximab pour injection. De tels symptômes se sont produits chez la majorité des patients lors de la première perfusion avec le rituximab pour injection. L'incidence de symptômes liés à la perfusion est passée de 77 % (7 % étant de grade 3 ou 4) lors de la première perfusion à environ 30 % (2 % étant de grade 3 ou 4) lors de la quatrième perfusion et à 14 % (aucun n'étant de grade 3 ou 4) lors de la huitième perfusion. Certaines caractéristiques du syndrome de lyse tumorale ont également été observées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome de lyse tumorale).

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

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

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

Des réactions graves liées à la perfusion se sont produites chez jusqu'à 12 % de tous les patients au moment du premier cycle de traitement par le rituximab pour injection en association avec une chimiothérapie. L'incidence de ces réactions étaient tombée en dessous de 1 % au huitième cycle de traitement. Les signes et les symptômes correspondaient à ceux observés pendant la monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), mais incluaient aussi une dyspepsie, des éruptions cutanées, une hypertension, une tachycardie et des signes de syndrome de lyse tumorale. On a également signalé des cas isolés d'infarctus du myocarde, de fibrillation auriculaire, d'œdème pulmonaire et de thrombopénie aiguë réversible durant le traitement par le schéma R-CHOP.

Infections

Monothérapie de 4 semaines

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

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

La proportion de patients ayant présenté des infections de grades 1 à 4 était de 26 % dans le groupe en observation et de 47 % dans le groupe rituximab, avec des infections de grade 3 ou 4 chez 2 % des patients en observation et 11 % de ceux recevant le traitement d'entretien par le rituximab. Les infections graves signalées chez ≥ 1 % des patients dans le groupe rituximab étaient la pneumonie (2 %), l'infection respiratoire (2 %), l'infection fébrile (1 %) et l'herpès zoster (1 %). Dans une grande proportion d'infections (toutes les classes), l'agent infectieux n'a pas été spécifié ou isolé, cependant, lorsqu'un agent infectieux a été spécifié, les agents sous-jacents les plus fréquemment rapportés étaient bactériens (observation 2 %, rituximab 11 %), virus (observation 8 %, rituximab 11 %) et champignons (observation 3 %, rituximab 4 %). Il n'y a eu aucune toxicité cumulative en ce qui a trait aux infections signalées au cours de la période d'entretien de 2 ans.

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

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

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

Dans l'étude R-CHOP, l'incidence globale des infections de grade 2 à 4 était de 45,5 % dans le groupe R-CHOP et de 42,3 % dans le groupe CHOP. Les infections fongiques de grade 2 à 4 étaient plus fréquentes dans le groupe recevant le protocole R-CHOP (4,5 % p/r à 2,6 % dans le groupe CHOP); cette différence était attribuable à une incidence plus élevée d'infections à *Candida* localisées pendant la période de traitement. L'incidence du zona de grade 2 à 4, y compris le zona ophtalmique, était plus élevée dans le groupe R-CHOP (4,5 %) que dans le

groupe CHOP (1,5 %); 7 des 9 cas notés dans le groupe R-CHOP sont survenus pendant la phase de traitement [20, 61]. La proportion de patients atteints d'infections et/ou de neutropénie fébrile de grade 2 à 4 était de 55,4 % dans le groupe R-CHOP et de 51,5 % dans le groupe CHOP. La neutropénie fébrile (c.-à-d. sans rapport d'infection concomitante documentée) a été signalée uniquement pendant la période de traitement chez 20,8 % des patients du groupe recevant le protocole R-CHOP et 15,3 % des patients recevant le protocole CHOP.

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

Manifestations hématologiques

Monothérapie de 4 semaines

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

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

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

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

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

Leucopénie grave (grade 3 ou 4) en tant que manifestation indésirable : Dans l'étude R-CHOP, l'incidence de la leucopénie grave était de 88 % dans le groupe R-CHOP p/r à 79 % dans le

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

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

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

Manifestations cardiovasculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Monothérapie de 4 semaines

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

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

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

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

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

L'incidence des arythmies de grade 3 ou 4 — principalement des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie et flutter ou fibrillation auriculaires — était plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9 %) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5 %). Toutes ces arythmies se sont produites durant la perfusion de rituximab pour injection ou étaient associées à des affections prédisposantes telles que fièvre, infection, infarctus aigu du myocarde ou trouble respiratoire et cardiovasculaire préexistant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence d'autres

manifestations cardiaques de grade 3 ou 4, notamment une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde et des accidents coronariens.

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

Taux d'IgG

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

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

Manifestations neurologiques

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

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

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

Manifestations pulmonaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

Affections malignes

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

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

Rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie FC

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

BO17072. Les manifestations de grades 1 et 2 ainsi que la lymphocytopénie de grade 4 n'ont pas été notées durant l'étude ML17102.

Tableau 16 Résumé des manifestations indésirables graves qui se sont produites à une incidence de $\geq 1\%$

	Incidence			
	ML17102# (LLC - Patients n'ayant jamais été traités***)		BO17072 (Patients atteints de LLC ayant déjà été traités)	
	FC N = 396 N (%)	R-FC N = 397 N (%)	FC N = 272 N (%)	R-FC N = 274 N (%)
Troubles du sang et du système*				
Neutropénie fébrile	22 (6)	30 (8)	21 (8)	29 (11)
Anémie	9 (2)	6 (2)	11 (4)	3 (1)
Anémie hémolytique auto-immune			5 (2)	2 (<1)
Anémie hémolytique			3 (1)	2 (<1)
Leucopénie	3 (<1)	9 (2)	1 (<1)	3 (1)
Neutropénie	3 (<1)	8 (2)	7 (3)	8 (3)
Thrombopénie	5 (1)	6 (2)		
Thrombocytopénie auto-immune			4 (1)	2 (<1)
Pancytopénie	3 (<1)	6 (2)	5** (2)	5 (2)
Aplasie médullaire fébrile-			2 (<1)	3 (1)
Infections et infestations				
Pneumonie	20 (5)	18 (5)	18 (7)	15 (5)
Zona	6 (2)	8 (2)	3 (1)	1 (<1)
Septicémie	8 (2)	5 (1)	3 (1)	4 (1)
Bronchite	5 (1)	5 (1)	2 (<1)	6 (2)
Infection	2 (<1)	5 (1)		
Sinusite	1 (<1)	4 (1)		
Choc septique			2 (<1)	5 (2)
Septicémie neutropénique			4 (1)	2 (<1)
Hépatite B			0	5 (2)
Infection des voies respiratoires			3 (1)	2 (<1)
Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>			3 (1)	1 (<1)
Troubles généraux et au point d'injection				
Fièvre	20 (5)	18 (5)	9 (3)	14 (5)
Appareil cardiovasculaire				
Angine de poitrine	2 (<1)	5 (1)		
Appareil digestif				
Diarrhée	2 (<1)	5 (1)		
Vomissements			3 (1)	1 (<1)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et				
Carcinome épidermoïde			4** (1)	1 (<1)
Syndrome de lyse tumorale			3 (1)	1 (<1)
Carcinome basocellulaire			3 (1)	-

*Une lymphocytopénie de grade 4 n'a pas été observée dans ML17102.

** S'est produit chez un patient avant l'administration du médicament à l'étude.

*** (Analyse primaire : Temps d'observation médian de 20,7 mois.)

Les manifestations de grades 1 et 2 ainsi que la lymphocytopénie de grade 4 n'ont pas été observées durant l'étude ML17102.

Traitement d'association

Patients âgés (≥ 65 ans) : La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 touchant les systèmes sanguin et lymphatique était plus élevée chez les patients âgés (65 ans ou plus) que chez les patients plus jeunes, tant chez les patients atteints de LLC jamais traités que chez ceux traités au préalable.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament – Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique

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

D'autres cas de réactions graves liées à la perfusion ont été signalés après la commercialisation de rituximab pour injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La surveillance continue de l'innocuité du rituximab après la commercialisation du produit a permis d'observer les réactions indésirables graves suivantes :

Systèmes sanguin et lymphatique

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

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

Organisme entier

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

Appareil cardiovasculaire

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

Infections et infestations

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

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

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

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

Systeme immunitaire

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

Systeme nerveux

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

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

Appareil respiratoire

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

Peau et annexes cutanées

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

Systeme urogénital

Insuffisance rénale.

EXPÉRIENCE TIRÉE D'ÉTUDES CLINIQUES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

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

Le traitement comportait 2 doses de 1000 mg de rituximab pour injection, administrées séparément à deux semaines d'intervalle, en plus du traitement par le méthotrexate (10 à 25 mg/semaine). Chaque perfusion de rituximab pour injection était précédée d'une perfusion i.v. de 100 mg de méthylprednisolone; un traitement par de la prednisolone orale était aussi administré pendant 15 jours. Le Tableau 17 résume les réactions indésirables dont la différence par rapport au groupe témoin était d'au moins 2 % et dont la fréquence était plus élevée dans les groupes ayant reçu au moins une perfusion de rituximab pour injection, comparativement aux groupes ayant reçu le placebo dans l'étude de phase III et les études de phase II (population regroupée). Dans ces études, les réactions indésirables ont été plus fréquentes chez les patients traités par le rituximab pour injection que chez ceux recevant le placebo. La fréquence des réactions

indésirables est définie comme suit : très fréquentes ($\geq 1/10$) et fréquentes (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$).

Lors des études cliniques de phases II et III, les réactions indésirables les plus fréquentes associées à l'administration de 2 doses de 1 000 mg de rituximab pour injection étaient les réactions aiguës liées à la perfusion. Ces réactions sont survenues chez 15 % des patients à la suite de la première perfusion de rituximab pour injection, comparativement à 5 % dans le groupe placebo. Leur fréquence est tombée à 2 % après la seconde perfusion dans les deux groupes (rituximab et placebo).

Tableau 17 Résumé des manifestations indésirables se produisant chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant du rituximab au cours des études cliniques de phase II et de phase III

	Population à l'étude groupée de la		Population à l'étude de la phase III	
	Très fréquentes ($\geq 10\%$)	Fréquentes ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)	Très fréquentes ($\geq 10\%$)	Fréquentes ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)
Réactions de perfusion aiguë*		Hypertension, éruption cutanée, prurit, frissons, fièvre, rhinite, irritation de la gorge, tachycardie, douleurs oropharyngées		Hypertension, nausées, éruption cutanée, fièvre, prurit, urticaire, irritation de la gorge, bouffées vasomotrices, hypotension
Troubles digestifs		Dyspepsie		Dyspepsie
Infections et infestations	Toute infection	Infections des voies urinaires	Toute infection, voies respiratoires supérieures	
Métabolisme et troubles nutritionnels				Hypercholestérolémie
Troubles de l'appareil locomoteur		Arthralgie / douleur musculosquelettique		Arthralgie / Douleur musculosquelettique, arthrose, bursite
Troubles du système nerveux		Migraine		Paraesthésie, sciatique
† Ce tableau inclut toutes les manifestations avec un différence d'incidence $\geq 2\%$ pour le rituximab pour injection par rapport au placebo				
* Réactions survenant pendant les 24 heures suivant la perfusion				

Tableau 18 Manifestations indésirables se produisant chez au moins 1 % des patients et plus fréquemment chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le rituximab pour injection au cours des études cliniques de phase II et de phase III

	Population à l'étude groupée de la phase II		Population à l'étude de la phase III	
	MTX + placebo N = 189 n (%)	Rituximab + MTX N = 232 n (%)	MTX + placebo N = 209 n (%)	Rituximab + MTX N = 308 n (%)
Réactions aiguës liées à la perfusion *				
Hypertension	10 (5 %)	22 (9)	11 (5 %)	21 (7)
Nausées	14 (7)	19 (8)	5 (2 %)	22 (7)
Éruptions cutanées	6 (3 %)	18 (8)	9 (4 %)	17 (6)
Fièvre	1 (<1 %)	12 (5)	7 (3 %)	15 (5 %)
Prurit	1 (<1 %)	14 (6 %)	4 (2 %)	12 (4)
Urticaire	0	2 (< 1 %)	3 (1 %)	10 (3)
Rhinite	2 (1 %)	6 (3 %)	4 (2 %)	8 (3)
Irritation de la gorge	0	5 (2 %)	0	6 (2 %)
Bouffées vasomotrices	4 (2 %)	2 (< 1 %)	0	6 (2 %)
Hypotension	11 (6)	10 (4)	1 (<1 %)	5 (2 %)
Frissons	3 (2 %)	13 (6)	6 (3 %)	3 (<1)
Appareil digestif				
Dyspepsie	3 (2 %)	9 (4 %)	0	7 (2 %)
Douleur abdominale haute	3 (2 %)	7 (3 %)	1 (<1 %)	4 (1)
Troubles généraux				
Asthénie	0	3 (1 %)	1 (<1 %)	6 (2 %)
Infections et infestations				
Toute infection	56 (30)	85 (37)	78 (37)	127 (41)
Infections des voies urinaires	8 (4 %)	14 (6 %)	17 (8)	15 (5 %)
Voies respiratoires supérieures	28 (15)	31 (13)	26 (12)	48 (16)
Voies respiratoires inférieures	10 (5 %)	9 (4 %)	5 (2 %)	8 (3)
Infection/Pneumonie				
Métabolisme et troubles nutritionnels				
Hypercholestérolémie	1 (<1 %)	3 (1 %)	0	6 (2 %)
Troubles musculosquelettiques				
Arthralgie/douleur musculosquelettique	8 (4 %)	18 (7)	6 (3 %)	17 (7)
Spasmes musculaires	0	1 (< 1 %)	2 (1 %)	7 (2 %)
Arthrose	1 (< 1 %)	4 (2 %)	0	6 (2 %)
Système nerveux				
Paresthésie	2 (1 %)	4 (2 %)	1 (<1 %)	8 (3)
Migraine	0	4 (2 %)	2 (1 %)	5 (2 %)

* Réactions se produisant dans les 24 heures suivant la perfusion

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

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

Troubles généraux : Œdème généralisé

Troubles du système immunitaire : Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde

Troubles respiratoires : Bronchospasme, respiration sifflante, œdème laryngé

Troubles cutanés et sous-cutanés : Œdème de Quincke, prurit généralisé.

Les réactions indésirables graves suivantes ont été signalées à une incidence d'au moins 1 % :
Polyarthrite rhumatoïde et arthrose (Population regroupée des études de phase II)
Polyarthrite rhumatoïde (Population des études de phase III).

Traitements subséquents

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

Dans une étude où tous les patients ont d'abord reçu du rituximab pour injection, le profil d'innocuité du rituximab observé après l'administration subséquente soit de rituximab pour injection soit d'un placebo était semblable à celui du placebo. La proportion de patients ayant éprouvé des réactions indésirables, des réactions indésirables graves, des infections ou des infections graves était comparable dans les groupes sous rituximab et sous placebo.

Réactions indésirables signalées chez les patients atteints de PR sans réponse inadéquate préalable à un anti-TNF

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

Très fréquentes (≥ 10 %) : céphalées

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

Renseignements supplémentaires sur certaines manifestations indésirables du médicament - Polyarthrite rhumatoïde

Il est à noter que l'information ci-dessous provient de toute la population exposée, soit plus de 3000 patients atteints de PR ayant reçu au moins un traitement et suivis durant une période allant de 6 mois à plus de 5 ans, pour une exposition équivalant à 7198 années-patients. Les populations de patients recevant le rituximab pour injection différaient d'une étude à l'autre. Les études pouvaient porter sur la PR évolutive au stade précoce chez des patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate (MTX), sur des patients ayant obtenu une réponse inadéquate au MTX ou sur des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux anti-TNF.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions indésirables les plus fréquentes après l'administration de rituximab pour injection dans les études cliniques étaient les réactions liées à la perfusion. Parmi les 3 095 patients traités par le rituximab, 1077 (35 %) ont éprouvé au moins une telle réaction. La grande majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 selon les critères de toxicité courants. Dans les études cliniques, moins de 1 % des patients (14 patients sur 3095) atteints de PR ayant reçu une perfusion de rituximab pour injection, quelle qu'en soit la dose, ont éprouvé une réaction grave liée à la perfusion. Par ailleurs, aucune des réactions liées à la perfusion n'était de grade 4 selon les

critères de toxicité courants, et aucun décès n'a été causé par de telles réactions dans les études cliniques. La proportion d'événements de grade 3 selon les critères de toxicité courants et de réactions liées à la perfusion menant au retrait de l'étude diminuait au fur et à mesure des traitements subséquents; ces événements se faisaient rares à partir du 3^e traitement.

Des signes ou des symptômes évoquant une réaction liée à la perfusion (nausées, prurit, fièvre, urticaire / éruption cutanée, frissons, pyrexie, raideur, éternuements, œdème de Quincke, irritation de la gorge, toux et bronchospasme, accompagnés ou non d'hypotension ou d'hypertension) ont été observés après la première perfusion chez 720 des 3 095 patients (23 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu le rituximab pour injection pour la première fois. Une prémédication par des glucocorticoïdes i.v. a diminué de façon significative la fréquence et la gravité de ces événements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Polyarthrite rhumatoïde).

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

Infections

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

Tumeurs malignes

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

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

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

Lors de l'étude clinique sur la GPA/PAM, 99 patients ont été traités par le rituximab pour injection (375 mg/m², 1 fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Les manifestations indésirables figurant dans le tableau 19 sont survenues à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe sous rituximab pour injection.

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

Manifestations indésirables	Rituximab n = 99	Cyclophosphamide n = 98
Infections et infestations^a	61 (61,6 %)	46 (46,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (8,1 %)	13 (13,3 %)
Rhinopharyngite	6 (6,1 %)	4 (4,1 %)
Pneumonie	4 (4,0 %)	5 (5,1 %)
Sinusite	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Infection des voies urinaires	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Candidose buccale	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Bronchite	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Zona	5 (5,1 %)	1 (1,0 %)
Candidose	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Mycose	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Herpès buccal	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Infection des voies respiratoires	4 (4,0 %)	0 (0,0 %)
Herpès	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Mycose vulvovaginale	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Infection à <i>Escherichia</i>	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Infection	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rhinite	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Bactériurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dermatophytie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Cellulite orbitaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Conjonctivite infectieuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Cystite virale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Diverticulite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Septicémie entérococcique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Septicémie à <i>Escherichia</i>	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Folliculite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Mycose cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gastroentérite virale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection gastro-intestinale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Grippe	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kératite herpétique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection des voies respiratoires inférieures	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection par le complexe <i>Mycobacterium avium</i>	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Candidose œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ostéomyélite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Paronychie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Parotidite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pharyngite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pustulose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infection virale des voies respiratoires	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Expectoration purulente	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Candidose vulvovaginale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Troubles digestifs	52 (52,5 %)	45 (45,9 %)
Nausées	18 (18,2 %)	20 (20,4 %)
Diarrhée	17 (17,2 %)	12 (12,2 %)
Vomissements	6 (6,1 %)	9 (9,2 %)
Dyspepsie	6 (6,1 %)	5 (5,1 %)
Douleur abdominale	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Reflux gastro-œsophagien	4 (4,0 %)	4 (4,1 %)
Constipation	5 (5,1 %)	1 (1,0 %)
Malaise abdominal	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Selles sanglantes	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Ulcères buccaux	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Paresthésie buccale	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Stomatite	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Distension abdominale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Œsophagite	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur abdominale haute	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gêne anorectale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Colite ischémique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Colite microscopique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sécheresse buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Œsophagite érosive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Changement de couleur des fèces	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fiatulence	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur gastro-intestinale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gingivite ulcéreuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorroïdes	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Méléna	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Achalasie œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur œsophagienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur buccale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sensibilité dentaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Atrophie linguale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Mal de dents	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie gastro-intestinale haute	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions	13 (13,1 %)	7 (7,1 %)
Contusion	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Blessure au dos	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Chute	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Entorse	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Blessure des membres	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Surdosage accidentel	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fracture de la cheville	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Abrasion cornéenne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Glaucome traumatique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésion articulaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Déchirure musculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Foulure	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lacération cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fracture dentaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Troubles du système nerveux	39 (39,4 %)	42 (42,9 %)
Céphalées	17 (17,2 %)	19 (19,4 %)
Étourdissements	9 (9,1 %)	9 (9,2 %)
Tremblements	9 (9,1 %)	6 (6,1 %)
Hypoesthésie	6 (6,1 %)	5 (5,1 %)
Paresthésie	4 (4,0 %)	6 (6,1 %)
Dysgueusie	4 (4,0 %)	4 (4,1 %)
Syncope	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Hypogueusie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Perturbation du sommeil	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hyperactivité psychomotrice	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Syndrome des jambes sans repos	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Syndrome douloureux cervicobrachial	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hyporéflexie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble méningé	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Méralgie paresthésique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble du système nerveux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Présyncope	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	46 (46,5 %)	39 (39,8 %)
Spasme musculaire	17 (17,2 %)	15 (15,3 %)
Arthralgie	13 (13,1 %)	9 (9,2 %)
Dorsalgie	9 (9,1 %)	4 (4,1 %)
Faiblesse musculaire	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Douleur aux extrémités	5 (5,1 %)	3 (3,1 %)
Myalgie	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Enflure des articulations	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur aux os	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur au côté	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Douleur musculo-squelettique	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Arthrose	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Fasciite plantaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Arthrite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Bursite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fibromyalgie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Raideur musculo-squelettique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Myopathie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Douleur au cou	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Déformation nasale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (kystes et polypes compris)	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Tumeur pulmonaire	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Cancer de la prostate	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Carcinome basocellulaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	30 (30,3 %)	43 (43,9 %)
Anémie	16 (16,2 %)	20 (20,4 %)
Leucopénie	10 (10,1 %)	26 (26,5 %)
Thrombopénie	7 (7,1 %)	3 (3,1 %)
Neutropénie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Pancytopénie	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Anémie ferriprive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Polynucléose neutrophile	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Troubles cardiaques	11 (11,1 %)	8 (8,2 %)
Palpitations	2 (2,0 %)	4 (4,1 %)
Tachycardie	4 (4,0 %)	1 (1,0 %)
Fibrillation auriculaire	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Tachycardie supraventriculaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Sclérose de la valve aortique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles héréditaires et congénitaux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Maladie polykystique des reins	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	8 (8,1 %)	6 (6,1 %)
Otalgie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Malaise à l'oreille	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Acouphènes	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Surdité de conduction	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Surdité unilatérale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble de la mastoïde	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Lésion cicatricielle du tympan	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles endocriniens	7 (7,1 %)	13 (13,3 %)
Trouble cushingoïde	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)
Syndrome de sevrage des stéroïdes	2 (2,0 %)	5 (5,1 %)
Troubles oculaires	23 (23,2 %)	20 (20,4 %)
Vision trouble	3 (3,0 %)	5 (5,1 %)
Hémorragie conjonctivale	3 (3,0 %)	3 (3,1 %)
Conjonctivite	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Larmolement accru	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Hyperhémie oculaire	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Sécheresse oculaire	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur oculaire	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Glaucome	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Sensation anormale dans l'œil	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Cataracte	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperhémie conjonctivale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Diplopie	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Épisclérite	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Enflure oculaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Myiodopsie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de l'acuité visuelle	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Cataracte nucléaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Chalazion	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Rétinopathie diabétique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Écoulement oculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Œdème de la paupière	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Blépharoptose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypoesthésie oculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kératite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble du nerf optique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble périorbital	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Photopsie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Altération du réflexe pupillaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Décollement rétinien	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie rétinienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et au point de perfusion	36 (36,4 %)	49 (50,0 %)
Œdème périphérique	16 (16,2 %)	6 (6,1 %)

Fatigue	13 (13,1 %)	21 (21,4 %)
Pyrexie	8 (8,1 %)	13 (13,3 %)
Frissons	5 (5,1 %)	6 (6,1 %)
Douleur thoracique	3 (3,0 %)	4 (4,1 %)
Gêne thoracique	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Œdème	1 (1,0 %)	4 (4,1 %)
Asthénie	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Malaise	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Maladie pseudo-grippale	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Irritabilité	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur suspubienne	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Réaction liée à la perfusion	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Défaillance multiviscérale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Enflure	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles psychiatriques	22 (22,2 %)	17 (17,3 %)
Insomnie	14 (14,1 %)	12 (12,2 %)
Anxiété	1 (1,0 %)	5 (5,1 %)
Dépression	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Agitation	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Instabilité psychomotrice	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Nervosité	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Humeur dépressive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypomanie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles rénaux et urinaires	9 (9,1 %)	18 (18,4 %)
Hématurie	3 (3,0 %)	5 (5,1 %)
Insuffisance rénale	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Insuffisance rénale aiguë	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Cystite hémorragique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rétention urinaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Calculs rénaux	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Protéinurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pyurie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Atteinte rénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles des seins et de l'appareil reproducteur	8 (8,1 %)	3 (3,1 %)
Irrégularité menstruelle	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Dysplasie du col	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dysfonction érectile	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Métrorragie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Kyste ovarien	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie vaginale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Épreuves de laboratoire	38 (38,4 %)	61 (62,2 %)
Hausse de l'ALT	13 (13,1 %)	15 (15,3 %)
Baisse de la numération leucocytaire	4 (4,0 %)	19 (19,4 %)
Hausse de l'hématocrite	7 (7,1 %)	13 (13,3 %)
Hausse de l'AST	5 (5,1 %)	11 (11,2 %)
Hausse de la créatininémie	7 (7,1 %)	7 (7,1 %)
Hausse du taux de protéine C réactive	6 (6,1 %)	8 (8,2 %)
Gain pondéral	6 (6,1 %)	6 (6,1 %)
Baisse de l'hémoglobininémie	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Hausse de la vitesse de sédimentation des hématies	2 (2,0 %)	7 (7,1 %)
Baisse de la numération plaquettaire	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hausse de l'urémie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Bruits respiratoires anormaux	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Souffle cardiaque	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)

Hausse du RNI	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Leucocyturie	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hausse de la numération des polynucléaires neutrophiles non segmentés	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de l'albuminémie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Hausse du volume globulaire moyen	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Hausse des transaminases	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Amaigrissement	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Baisse de la glycémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la lactico-déshydrogénase sanguine	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse de la kaliémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse du taux sanguin de thyro-stimuline	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse du taux sanguin de thyro-stimuline	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Fluctuation de la température corporelle	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la clairance de la créatinine rénale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hausse de la fréquence cardiaque	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Baisse de la saturation en oxygène	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Réticulocytose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	23 (23,2 %)	29 (29,6 %)
Hyperglycémie	7 (7,1 %)	9 (9,2 %)
Hypokaliémie	2 (2,0 %)	6 (6,1 %)
Hyperkaliémie	5 (5,1 %)	2 (2,0 %)
Anorexie	3 (3,0 %)	3 (3,1 %)
Hyponatrémie	1 (1,0 %)	4 (4,1 %)
Perte d'appétit	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)
Déshydratation	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Augmentation de l'appétit	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Hypercalcémie	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Rétention liquidienne	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypocalcémie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Diabète de type 2	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	51 (51,5 %)	43 (43,9 %)
Toux	13 (13,1 %)	11 (11,2 %)
Dyspnée	10 (10,1 %)	11 (11,2 %)
Épistaxis	11 (11,1 %)	6 (6,1 %)
Douleur oro-pharyngée	4 (4,0 %)	5 (5,1 %)
Hémoptysie	2 (2,0 %)	5 (5,1 %)
Congestion nasale	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hypersécrétion des sinus de la face	1 (1,0 %)	5 (5,1 %)
Sténose laryngée	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Trouble nasal	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Rhinorrhée	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)
Embolie pulmonaire	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Irritation de la gorge	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Respiration sifflante	3 (3,0 %)	1 (1,0 %)
Dysphonie	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Douleur pleurale	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Toux grasse	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Râles	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Bronchospasme	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Gêne oro-pharyngée	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Congestion sinusale	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Granulomatose de Wegener	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Asthme	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sécheresse de la gorge	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infiltration pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Perforation de la cloison nasale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

Érythème pharyngé	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Épanchement pleural	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragie pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Hypertension pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Pneumocèle pulmonaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Rhinite allergique	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Stridor	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Resserrement de la gorge	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Trouble des cordes vocales	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires	28 (28,3 %)	18 (18,4 %)
Hypertension	12 (12,1 %)	5 (5,1 %)
Thrombose veineuse profonde	3 (3,0 %)	8 (8,2 %)
Bouffées vasomotrices	5 (5,1 %)	4 (4,1 %)
Bouffées de chaleur	4 (4,0 %)	2 (2,0 %)
Hypotension	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Hypotension orthostatique	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Pâleur	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Artériosclérose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Nécrose des extrémités	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Urgence hypertensive	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Infarctus	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Phlébite superficielle	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Phénomène de Raynaud	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles du système immunitaire	16 (10,1 %)	10 (5,1 %)
Réactions à la perfusion ^b	12 (12,1 %)	11 (11,2 %)
Hypersensibilité au médicament	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)
Hypersensibilité	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Allergie saisonnière	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Vascularite à ANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	44 (44,4 %)	48 (49,0 %)
Éruption cutanée	10 (10,1 %)	17 (17,3 %)
Alopécie	9 (9,1 %)	18 (18,4 %)
Acné	7 (7,1 %)	4 (4,1 %)
Hyperhidrose	2 (2,0 %)	7 (7,1 %)
Prurit	3 (3,0 %)	2 (2,0 %)
Sueurs nocturnes	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Lésion cutanée	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Purpura	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Enflure du visage	1 (1,0 %)	2 (2,0 %)
Dermatite acnéiforme	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Érythème	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption maculaire	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Urticaire	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Dermatite	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Toxidermie	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ecchymose	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dystrophie unguéale	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption folliculaire	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption généralisée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption maculopapuleuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Éruption papuleuse	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Sensation de brûlure cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Dyschromie cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Exfoliation cutanée	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Nodule cutané	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Stries cutanées	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Ulcère hémorragique cutané	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)

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

^a Les infections les plus fréquentes dans le groupe sous rituximab pour injection étaient les infections des voies respiratoires, les infections des voies urinaires et le zona.

^b Dans le groupe sous rituximab pour injection, les termes les plus fréquents comprenaient le syndrome de libération de cytokines, les bouffées vasomotrices, l'irritation de la gorge et les tremblements.

Information supplémentaire sur certaines réactions indésirables – GPA et PAM

Réactions à la perfusion

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

Infections

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

Affections malignes

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

Anomalies des valeurs biologiques (PR, GPA et PAM)

Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

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

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

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

Réactions indésirables suite à la commercialisation du médicament - Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi appelée granulomatose de Wegener) ou de polyangéite microscopique (PAM)

Dans le cadre de la surveillance continue du médicament biologique de référence, Rituxan^{MD}, les réactions suivantes ont été observées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et on s'attend à ce qu'elles surviennent, si ce n'est déjà le cas, chez des patients atteints de GPA ou de PAM :

Infections et infestations

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

Organisme entier

Des cas de réaction évoquant une maladie sérique ont été signalés.

Tissus cutanés et sous-cutanés

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

Systèmes sanguin et lymphatique

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

Système nerveux :

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

Troubles généraux et au point d'injection

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

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 ENCADRÉ « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES »

S.O.

10.2 APERÇU

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

La tolérabilité de l'administration simultanée ou séquentielle du rituximab pour injection avec des protocoles de chimiothérapie autres que les protocoles CHOP et CVP ou avec des agents susceptibles de causer une déplétion de cellules B normales n'est pas bien définie.

10.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

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

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

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

Utilisation concomitante d'agents biologiques et d'ARMM autres que le méthotrexate dans la PR Les données d'innocuité liées à l'emploi d'agents biologiques ou d'ARMM autres

que le méthotrexate chez les patients ayant subi une déplétion des cellules B périphériques à la suite d'un traitement par le rituximab pour injection sont limitées. Il faut rechercher attentivement tout signe d'infection chez les patients qui reçoivent de façon concomitante un agent biologique ou un ARMM.

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

10.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENTS

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

10.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTES MÉDICINALES

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-plantes médicinales n'a été menée avec le rituximab pour injection.

10.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-épreuves de laboratoire n'a été menée avec le rituximab pour injection.

10.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-STYLE DE VIE

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-style de vie n'a été menée avec le rituximab pour injection.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Les lymphocytes de type B auraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde et de la synovite chronique qui lui est associée. Chez les sujets atteints, il est possible que les lymphocytes B puissent agir à diverses étapes de la cascade inflammatoire et auto-immune, notamment au niveau de la production du facteur rhumatoïde (FR) et d'autres auto-anticorps, de la présentation d'antigènes, de l'activation des cellules T et/ou de la production de cytokines pro-inflammatoires. La déplétion des cellules B ayant l'antigène de surface CD20 a été reliée à une baisse des cytokines pro-inflammatoires dans le tissu synovial rhumatoïde.

11.1 MODE D'ACTION

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

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

11.2 PHARMACODYNAMIE

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

11.3 PHARMACOCINÉTIQUE

Lymphome non hodgkinien

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

Une dose de 375 mg/m² de rituximab pour injection a été administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine à quatre reprises chez 166 patients. Les concentrations sériques maximale et minimale de rituximab étaient inversement corrélées avec les valeurs initiales en ce qui concerne le nombre de cellules B circulantes CD20 positives et la charge tumorale. Les concentrations sériques médianes à l'état d'équilibre étaient plus élevées chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs; aucune différence n'a toutefois été observée dans la vitesse d'élimination déterminée par la demi-vie sérique. Les concentrations sériques étaient plus élevées chez les patients présentant les sous-types B, C et D selon la classification IWF (*International Working Formulation*) plutôt que le sous-type A. Le rituximab était décelable dans le sérum des patients trois à six mois après la fin du traitement.

Le profil pharmacocinétique du rituximab administré à raison de six perfusions de 375 mg/m² en association avec six cycles de chimiothérapie de type CHOP était semblable à celui du rituximab pour injection seul.

L'administration de TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) a entraîné une déplétion rapide et soutenue des cellules B circulantes et des cellules B localisées dans des tissus. Chez sept des huit patients qui avaient reçu des doses uniques de rituximab pour injection égales ou supérieures à 100 mg/m², des biopsies de ganglions lymphatiques effectuées 14 jours après le traitement ont révélé une diminution du pourcentage de cellules B. On a noté une déplétion

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

On a observé des diminutions soutenues et statistiquement significatives des concentrations sériques d'IgM et d'IgG du 5^e au 11^e mois après l'administration du rituximab pour injection. Les concentrations sériques d'IgG ou d'IgM n'étaient toutefois inférieures à la gamme normale que chez 14 % des patients.

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

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (LDGCB)

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

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur la population non traitée et atteinte de LLC. Le rituximab pour injection a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 375 mg/m² au premier cycle de traitement, puis de 500 mg/m² pour les cinq cycles suivants en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide chez les patients atteints de LLC ayant déjà été traités et présentant une faible charge tumorale (numération absolue des lymphocytes < 25 × 10⁹/L). Les valeurs moyennes (± ÉT) de la C_{max} et de l'ASC_{0-τ} étaient de 175 ± 76 µg/mL et de 728 ± 488 µg·j/mL, respectivement, après le premier cycle de traitement (N = 21). Après la cinquième perfusion à raison de 500 mg/m² (N = 15), les valeurs moyennes (± ÉT) de la C_{max} et de l'ASC_{0-τ} étaient de 408 ± 199 µg/mL et 4 080 ± 2 400 µg·j/mL, respectivement.

Polyarthrite rhumatoïde

Après deux perfusions intraveineuses de 1000 mg de rituximab pour injection à 2 semaines d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne a été de 20,8 jours (gamme : 8,58 à 35,9 jours), la clairance générale moyenne de 0,23 L/jour (gamme : 0,091 à 0,67 L/jour) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de 4,6 L (gamme : 1,7 à 7,51 L). L'analyse pharmacocinétique de population à l'égard de ces mêmes données a montré des valeurs moyennes semblables pour la clairance générale (0,26 L/jour) et la demi-vie (20,4 jours). Cette analyse de population a aussi révélé que la surface corporelle (SC) et le sexe étaient

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

Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab pour injection ont été évalués après l'administration de deux doses i.v. de 500 mg et de 1 000 mg les jours 1 et 15 de quatre études (WA17047, WA17045, WA17044, U3384G). Lors de toutes ces études, les paramètres étaient proportionnels à la dose dans les limites de la gamme posologique étudiée.

Tableau 20 Paramètres pharmacocinétiques moyens du rituximab

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

C_{1re} = concentration après la première perfusion; C_{2e} = concentration après la deuxième perfusion.

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

ID = indéterminé

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients n'ayant pas répondu adéquatement aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ont été semblables, après l'administration du même schéma posologique (2 x 1 000 mg, i.v., à deux semaines d'intervalle), avec une concentration sérique maximale moyenne de 369 µg/mL et une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours.

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

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

La clairance moyenne du rituximab était de 0,313 l/jour (intervalle de 0,116 à 0,726 l/jour), et son volume de distribution, de 4,50 l (intervalle de 2,25 à 7,39 l).

Populations et situations particulières

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

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

Sexe : Le sexe n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du rituximab.

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

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

12 STABILITÉ, ENTREPOSAGE ET ÉLIMINATION

Fioles non ouvertes

Les fioles non ouvertes de TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) sont stables entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur la boîte. Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Produit dilué

- Dans du chlorure de sodium à 0,9 % (sac en polyéthylène)

Lorsqu'elle est préparée dans du chlorure de sodium à 0,9 % dans des conditions aseptiques, la solution de TRUXIMA^{MC} pour perfusion est chimiquement et physiquement stable pendant 30 jours à une température de 2 °C – 8 °C, et pendant 24 heures additionnelles une fois à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).

- Dans du chlorure de sodium à 0,9 % (sac en chlorure de polyvinyle)

Lorsqu'elle est préparée dans du chlorure de sodium à 0,9 % dans des conditions aseptiques, la solution de TRUXIMA^{MC} pour perfusion est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à une température de 2 °C – 8 °C, et pendant 12 heures additionnelles une fois à la température ambiante.

- Dans du dextrose à 5 % (sac en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène)

Lorsqu'elle est préparée dans du dextrose à 5 % dans des conditions aseptiques, la solution de TRUXIMA^{MC} pour perfusion est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à une température de 2 °C – 8 °C, et pendant 12 heures additionnelles une fois à la température ambiante.

Puisque TRUXIMA^{MC} ne contient aucun agent de conservation antimicrobien, il est essentiel de s'assurer que les solutions préparées ne sont pas altérées par la présence de micro-organismes. Les solutions diluées doivent être utilisées extemporanément. En cas contraire, il est de la responsabilité de l'utilisateur de déterminer les conditions d'entreposage avant l'utilisation et la période de stockage pendant l'utilisation. L'administration doit être conforme aux normes de pratique aseptique de préparation de solutés intraveineux.

Tout produit pharmaceutique inutilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité entre TRUXIMA^{MC} et les poches de polychlorure de vinyle ou de polyéthylène n'a été observée.

13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

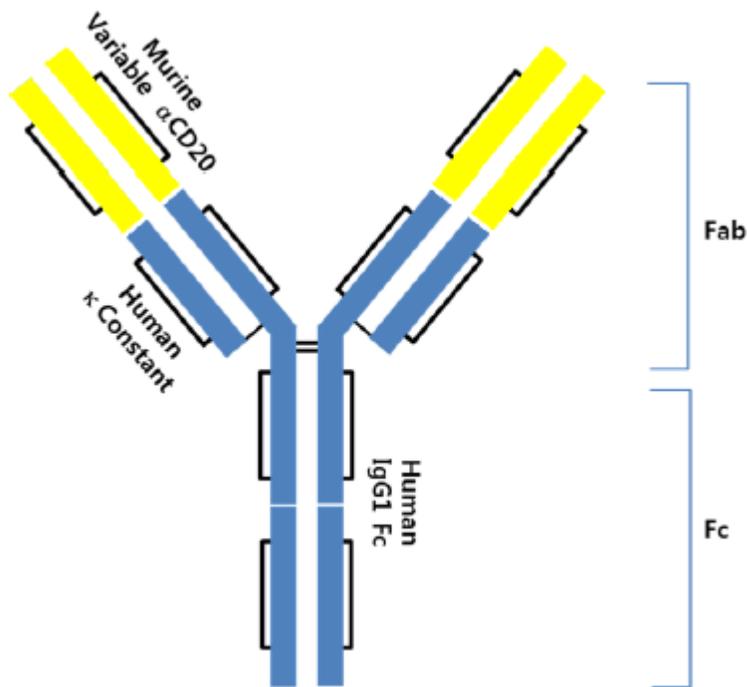
Nom propre : Rituximab pour injection

Nom chimique : Rituximab

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Chaîne lourde : $C_{1016}H_{1577}N_{273}O_{328}S_6$, Chaîne légère : $C_{219}H_{337}N_{57}O_{67}S_{16}$, 144 kD

Formule structurale : Chaque chaîne lourde se compose de 450 acides aminés avec 11 résidus cystéine et chaque chaîne légère se compose de 213 acides aminés avec 5 résidus cystéine.



Propriétés physicochimiques : Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain génétiquement modifié, représentant une immunoglobuline glycosylée constituée des régions constantes IgG1 humaines et de séquences murines dans la région variable des chaînes légères et lourdes. L'anticorps est produit par une culture de cellules mammaliennes (cellules ovariennes du hamster chinois) en suspension et est purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, ainsi que par des procédés spécifiques d'inactivation et d'élimination viraux.

Caractéristiques du produit

TRUXIMA^{MC} est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain consistant en une immunoglobuline glycosylée IgG1 kappa constituée de séquences murines dans la région variable des chaînes légères et lourdes (Fab) et des régions constantes humaines kappa et gamma-1 (Fc).

15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

15.1 CONCEPTION DES ESSAIS COMPARATIFS ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES ÉTUDES

Les études cliniques menées pour étayer la similitude entre TRUXIMA^{MC} et le médicament biologique de référence incluait :

-
- L'étude CT-P10 3.2, étude en 2 parties menée chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. La partie 1 avait pour objectif d'établir la similitude entre la pharmacocinétique (PK) de TRUXIMA^{MC} et celles de MabThera^{MD} et de Rituxan^{MD}. La partie 2 visait à montrer la similitude thérapeutique entre le groupe TRUXIMA^{MC} et les groupes combinés MabThera^{MD} et Rituxan^{MD} en ce qui a trait à la variation du score DAS28-CRP entre le début de l'étude et la semaine 24.
- L'étude de phase I CT-P10 3.3 avait pour objectif de comparer TRUXIMA^{MC} et Rituxan^{MD} en association avec du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone (CVP) chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé (LFA). La conception de l'étude visait à montrer la similarité pharmacocinétique de la partie 1.

Un aperçu de la conception des études et des caractéristiques démographiques des patients inscrits dans chaque étude clinique est présenté dans le Tableau 21.

Tableau 21 Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques

Étude n°	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (année [min-max])	Sexe (n [%])
CT-P10 3.2	Phase 3, étude randomisée, contrôlée, multicentrique, à 3 bras, en groupes parallèles, en double aveugle, prospective chez les patients atteints de PR	<p>Période principale d'étude TRUXIMA^{MC} ou Rituxan^{MD}/MabThera^{MD} (1000 mg) administré par perfusion intraveineuse. Chaque patient a reçu 2 cures s'il respectait les critères d'innocuité prédéfinis : chaque cure consiste en 2 perfusions à 2 semaines d'intervalle. Du méthotrexate (7,5-25 mg/semaine p.o. ou par voie parentérale) et de l'acide folique (≥ 5 mg/semaine) ont été coadministrés.</p>	<p>Période principale d'étude Inscrits : 372 Partie 1 TRUXIMA^{MC} : 64 / Rituxan^{MD} : 65 / MabThera^{MD} : 60 Partie 2 (y compris les patients de la partie 1) TRUXIMA^{MC} : 161 Rituxan^{MD} + MabThera^{MD} : 211 (Rituxan^{MD} : 151, MabThera^{MD} : 60)</p>	<p>Période principale d'étude Partie 1 TRUXIMA^{MC} : 52,4 (23-72) Rituxan^{MD} : 52,8 (21-74) MabThera^{MD} : 50,8 (20-74) Partie 2 TRUXIMA^{MC} : 51,5 (18-74) Rituxan^{MD} : 52,2 (21-74) MabThera^{MD} : 50,8 (20-74)</p>	<p>Période principale d'étude Partie 1 TRUXIMA^{MC} : Hommes : 10 (15,6), Femmes : 54 (84,4) Rituxan^{MD} : Hommes : 14 (21,5), Femmes : 51 (78,5) MabThera^{MD} : Hommes : 10 (16,7), Femmes : 50 (83,3) Partie 2 TRUXIMA^{MC} : Hommes : 23 (14,3), Femmes : 138 (85,7) Rituxan^{MD} : Hommes : 21 (13,9), Femmes : 130 (86,1) MabThera^{MD} : Hommes : 10 (16,7), Femmes : 50 (83,3)</p>
		<p>Période prolongation de l'étude TRUXIMA^{MC} ou Rituxan^{MD} (1000 mg) administré par perfusion intraveineuse. Chaque patient satisfaisant aux critères d'innocuité prédéfinis a reçu une cure entre les semaines 48 et 52 de la période complète de l'étude.</p>	<p>Période de prolongation de l'étude Inscrits : 295 TRUXIMA^{MC} traitement d'entretien : 122 Rituxan^{MD} traitement d'entretien : 64 Rituxan^{MD} → TRUXIMA^{MC} : 62 MabThera^{MD} → TRUXIMA^{MC} : 47</p>	<p>Période de prolongation de l'étude TRUXIMA^{MC} traitement d'entretien : 51,3 (18-74) Rituxan^{MD} traitement d'entretien : 51,9 (24-68) Transition depuis Rituxan^{MD} : 52,3 (28-72) Transition depuis MabThera^{MD} : 50,1 (20-69)</p>	<p>Période de prolongation de l'étude TRUXIMA^{MC} traitement d'entretien : Hommes : 22 (18,0), Femmes : 100 (82,0) Rituxan^{MD} traitement d'entretien : Hommes : 10 (15,6), Femmes : 54 (84,4) Transition depuis Rituxan^{MD} : Hommes : 7 (11,3), Femmes : 55 (88,7) Transition depuis MabThera^{MD} : Hommes : 7 (14,9), Femmes : 40 (85,1)</p>

<p>CT-P10 3.3</p>	<p>Phases 1/3 randomisée (1:1), contrôlée, multicentrique, à groupes parallèles, en double aveugle chez des patients atteints de LFA.</p>	<p>Période d'étude de base : TRUXIMA^{MC} ou Rituxan^{MD} (375 mg/m² perfusion i.v.) avec CVP (cyclophosphamide [750mg/m² i.v.], vincristine [1,4 mg/m²; max 2 mg, i.v.] et prednisone [40 mg/m², oral]) administrés toutes les 3 semaines, pour un maximum de 8 cycles.</p> <p>Période de l'étude d'entretien : TRUXIMA^{MC} ou Rituxan^{MD} administré chaque 2 mois jusqu'à 12 cycles</p>	<p>Inscrits et randomisés : 140 (y compris les patients de la partie 1) TRUXIMA^{MC} : 70 / Rituxan^{MD} : 70</p>	<p>TRUXIMA^{MC} : 55,0 (30-85) Rituxan^{MD} : 56,5 (26-84)</p>	<p>TRUXIMA^{MC} : Hommes : 30 (42,9), Femmes : 40 (57,1) Rituxan^{MD} : Hommes : 33 (47,1), Femmes : 37 (52,9)</p>
-----------------------	---	---	---	---	---

15.2 RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARATIVES

15.2.1 Études comparatives de biodisponibilité

15.2.1.1 Pharmacocinétique

Des études de biodisponibilité comparatives ont été menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que chez des patients atteints de lymphome folliculaire avancé, afin d'étayer la biosimilarité entre TRUXIMA^{MC} et Rituxan^{MD}, médicament biologique de référence.

Polyarthrite rhumatoïde

Menée à double insu avec des groupes parallèles, l'étude CT-P10 3.2, Partie I, était une étude à répartition aléatoire et à 3 variables indépendantes ayant comparé les paramètres pharmacocinétiques de TRUXIMA^{MC} avec ceux de Rituxan^{MD} et de MabThera^{MD}. Elle a été menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui n'avaient antérieurement pas répondu adéquatement à un agent anti-TNF α .

Dans l'analyse primaire, l'IC₉₀ % du rapport des moyennes géométriques (moindres carrés) pour l'ASC_{0-d} et l'ASC_{0-∞} correspondant au premier traitement était compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini de 80 % à 125 %, ce qui indique que l'exposition au rituximab pour injection était similaire dans chaque comparaison (c.-à-d. entre TRUXIMA^{MC} et Rituxan^{MD} et entre TRUXIMA^{MC} et MabThera^{MD}). Les résultats de ces analyses sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 Analyse des critères d'évaluation pharmacocinétiques principaux (ASC_{0-d}, ASC_{0-∞} et C_{max}) pour TRUXIMA^{MC}, Rituxan^{MD} et MabThera^{MD} (ANOVA) dans l'étude CT-P10 3.2 (jusqu'à la semaine 24) : Population PK

Paramètre	Comparaison	Traitement	Référence	N	Moyenne géométrique (MC)	Rapport (%) des moyennes géométriques (MC)	IC _{90%} du rapport ci-contre (%)
Critères d'évaluation pharmacocinétiques primaires							
AUC _{0-d} ¹ (µg•h/mL)	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à Rituxan ^{MD} (Référence)	Test	-	62	177856,51	101,02	90,49 - 112,79
		Référence	Roche (É.-U.)	61	176054,28		
	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à MabThera ^{MD} (Référence)	Test	-	62	177856,51	94,66	84,71 - 105,79
		Référence	Roche (UE)	59	187880,61		
AUC _{0-inf} ¹ (µg•h/mL)	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à Rituxan ^{MD} (Référence)	Test	-	59	175872,60	97,11	87,87 - 107,32
		Référence	Roche (É.-U.)	60	181108,04		
	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à MabThera ^{MD} (Référence)	Test	-	59	175872,60	89,44	80,79 - 99,01
		Référence	Roche (UE)	56	196648,29		
C _{max} ¹ (µg/mL)	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à Rituxan ^{MD} (Référence)	Test	-	62	414,43	101.01	s.o.
		Référence	Roche (É.-U.)	61	410,27		
	TRUXIMA ^{MC} (Test) vs. MabThera [®] (Référence)	Test	-	62	414,43	89.30	s.o.
		Référence	Roche (UE)	59	464,06		
t _{1/2} (h) ²	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à Rituxan ^{MD} (Référence)	Test	-	59	361,07 (20,0)	s.o.	s.o.
		Référence	Roche (É.-U.)	62	364,45 (23,6)		
	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à MabThera ^{MD} (Référence)	Test	-	59	361,07 (20,0)	s.o.	s.o.
		Référence	Roche (UE)	56	375,59 (20,4)		
t _{max} (h) ³	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à Rituxan ^{MD} (Référence)	Test	-	62	339,86 (5,17, 435,28)	s.o.	s.o.
		Référence	Roche (É.-U.)	63	339,33 (4,50, 364,42)		
	TRUXIMA ^{MC} (Test) p/r à MabThera ^{MD} (Référence)	Test	-	62	339,86 (5,17, 435,28)	s.o.	s.o.
		Référence	Roche (UE)	59	339,33 (4,50, 346,50)		

Remarque : ¹ Deux patients présentant des valeurs aberrantes pour l'ASC et la C_{max} ont été exclus de cette analyse basée sur une méthode de régression robuste. ² Dans la colonne Moyenne géométrique (MC), la t_{1/2} est exprimée sous forme de moyenne arithmétique (%CV). ³ Dans la colonne Moyenne géométrique (MC), le t_{max} est exprimé sous forme de médiane (min, max). ANOVA : Analyse de la variance, ASC_{0-inf} : Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, à partir du temps 0 et extrapolée à l'infini pour les deux doses du premier traitement, ASC_{0-d} : Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, du temps 0 jusqu'à la dernière concentration mesurable pour les deux doses du premier traitement, IC : Intervalle de confiance, C_{max} : Concentration maximale observée après la deuxième perfusion, MC : Moindres carrés, PK : Pharmacocinétique, s.o. : sans objet

Lymphome non hodgkinien

Menée à double insu avec des groupes parallèles, l'étude CT-P10 3.3, Partie I, était une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire conçue pour montrer la similarité entre la pharmacocinétique de TRUXIMA^{MC} à l'état d'équilibre et celle de Rituxan^{MD} chez des patients atteints de lymphome folliculaire avancé à qui l'on a administré une dose de 375 mg/m² de l'un et l'autre agents, en association avec un protocole CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisolone) une fois toutes les 3 semaines. La pharmacocinétique de TRUXIMA^{MC} s'est révélée semblable à celle de Rituxan^{MD}. Dans l'analyse primaire, l'IC_{90 %} des rapports des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés pour l'ASC_{tau} et la C_{max,ss} pour le cycle principal 4 (12 semaines) était compris dans l'intervalle prédéfini d'équivalence de 80 % à 125 %, ce qui indique que l'exposition au rituximab pour injection obtenue avec TRUXIMA^{MC} était semblable à celle obtenue avec Rituxan^{MD}.

Tableau 23 Analyse de l'ASC_{tau} et de la C_{max,éq} de TRUXIMA^{MC} et de Rituxan^{MD} au cycle de base 4 (ANOVA) dans l'étude CT-P10 3.3 (Partie 1) : Pharmacocinétique de population

Paramètre (Unités)	Traitement	Référence	N	Moyenne géométrique (MC)	Rapport (%) des moyennes géométriques (MC)	IC 90 % du rapport ci-contre (%)
ASC _{tau} ¹ (µg•h/mL)	TRUXIMA ^{MC}	-	53	54360,34	190,88	51 - 101,34
	Rituxan ^{MD}	Roche (É.-U.)	56	59813,41		
C _{max,éq} ¹ (µg/mL)	TRUXIMA ^{MC}	-	53	271,35	99,63	s.o.
	Rituxan ^{MD}	Roche (É.-U.)	56	272,35		

Remarque : ¹ Quatre patients présentant des valeurs aberrantes pour l'ASC_{tau} et la C_{max,ss} ont été exclus de cette analyse basée sur une méthode de régression robuste.

ANCOVA : Analyse de la covariance, ASC_{tau} : aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps à l'état d'équilibre, C_{max,éq} : Concentration sérique maximale observée à la suite de l'administration du médicament à l'état d'équilibre, IC : Intervalle de confiance, MC : Moindres carrés, s.o. : sans objet

15.2.1.2 Pharmacodynamie

Polyarthrite rhumatoïde

Dans l'étude CT-P10 3.2, la numération médiane des cellules B ont diminué sous la limite inférieure de quantification (20 cellules/µL) immédiatement après la 1^{re} perfusion de la première cure et est restée sous ce niveau jusqu'à la semaine 48 (période principale de l'étude) pour les groupes TRUXIMA^{MC}, Rituxan^{MD} et MabThera^{MD}. Dans l'ensemble, la déplétion des cellules B a montré des tendances similaires entre les groupes TRUXIMA^{MC}, Rituxan^{MD} et MabThera^{MD} tout au long de la période principale de l'étude (jusqu'à la semaine 48).

Lymphome non hodgkinien

Dans l'étude CT-P10 3.3, le nombre de cellules B a diminué à la limite inférieure de quantification (20 cellules/µL) à la première heure après la fin de la perfusion au cycle de base 1 et est resté au à cette limite à la pré-dose à chaque cycle subséquent pour la majorité des patients jusqu'au cycle 8 inclusivement (plus de 24 semaines) au cours de la période de base de l'étude. L'ampleur de la déplétion des cellules B était similaire entre TRUXIMA^{MC} et Rituxan^{MD}.

15.2.2 Efficacité et innocuité comparatives

15.2.2.1 Efficacité

Polyarthrite rhumatoïde

L'étude CT-P10 3.2 a comparé les paramètres d'efficacité de TRUXIMA^{MC} avec ceux du rituximab pour injection (Rituxan^{MD} et MabThera^{MD}), produit biologique de référence.

Le critère d'efficacité primaire consistait en la différence, entre TRUXIMA^{MC} et le produit de référence, quant à l'activité de la maladie mesurée par DAS28-CRP à la semaine 24. L'objectif de l'étude était de montrer l'équivalence quant à la différence, par rapport à la mesure initiale, de la mesure par DAS28-CRP à la semaine 24. Pour conclure à l'équivalence, il fallait que l'IC_{95 %} de la différence estimée entre les traitements soit entièrement contenu entre -0,6 et +0,6. Les résultats obtenus quant au critère d'efficacité primaire montrent la similarité thérapeutique entre le groupe sous TRUXIMA^{MC} et le groupe sous les produits de référence (Rituxan^{MD} + MabThera^{MD}). Utilisant toutes les données disponibles jusqu'à la semaine 24, l'analyse de mesures répétées, à l'aide d'un modèle mixte, appuie positivement l'analyse principale.

Tableau 24 Analyse de la variation du DAS28-CRP, par rapport à la mesure initiale, à l'aide d'un modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées – Ensemble de la population randomisée

Groupe de traitement	n	Moyenne des moindres carrés (ÉT)	Différence estimée entre les traitements	IC _{95 %}
TRUXIMA ^{MC}	158	-1,63 (0,117)	-0,06	(-0,22, 0,11)
Rituxan ^{MD} + MabThera ^{MD}	210	-1,57 (0,117)		
Rituxan ^{MD} + MabThera ^{MD}	196	-2,39 (0,183)		

Remarque : Le résultat s'appuie sur une analyse de mesures répétées à l'aide d'un modèle mixte comparant le changement, par rapport au départ, du DAS28-CRP à 24 semaines de traitement entre deux groupes (Truxima^{MC} et les produits de référence [Rituxan^{MD} + MabThera^{MD}]) en considérant comme covariables le traitement, le sexe, la région, le groupe ethnique, la partie de l'étude, l'interaction du groupe de traitement avec la partie de l'étude, le statut d'exposition à un bloqueur anti-TNF-alpha précédant le début de l'étude (intolérance *p/r* à réponse inadéquate), et le statut RF ou anti-CCP au départ (à la fois positifs *p/r* à les deux négatifs *p/r* à négatif soit pour FR ou anti-CCP).

Ont été exclus de l'analyse les patients dont on ignorait le statut d'exposition à un bloqueur anti-TNF-alpha précédant le début de l'étude ainsi que ceux qui avaient subi une chirurgie articulaire avant ou penant la semaine d'intérêt. À chaque visite considérée comme étant affectée par la prise d'un médicament prohibé, les patients ont été exclus. La moyenne des moindres carrés ajustée et l'écart-type, la différence estimée entre les traitements (Truxima^{MC} et les produits de référence [Rituxan^{MD} + MabThera^{MD}]) et l'IC_{95 %} bilatéral ont été calculés à l'aide d'un modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées.

IC : intervalle de confiance, CRP : Protéine C-réactive, DAS28 : Score d'activité de la maladie 28, MC : Moindres carrés, ÉT : écart-type, n : nombre de sujets ayant une évaluation

Dans l'étude CT-P10 3.2, le changement, par rapport au départ, de l'activité de la maladie mesurée par DAS28-CRP) à la semaine 24 (semaine 24 de la 1^{re} cure) de l'étude de base et à la semaine 48 (semaine 24 de la 2^e cure) de la prolongation étaient similaires entre TRUXIMA^{MC} et le groupe combiné Rituxan^{MD} et MabThera^{MD} dans la période principale de l'étude.

15.2.2.2 Innocuité

Les réactions indésirables observées avec le biosimilaire étaient comparables à celles observées avec le médicament biologique de référence eu égard à leur nature, à leur fréquence et à leur gravité.

15.2.2.3 Immunogénicité

Dans les études CT-P10 3.2 et CT-P10 3.3, l'immunogénicité a été déterminée par immunodosage à la recherche d'anticorps antimédicament (AAM) ainsi que par détection d'anticorps neutralisants. L'essai sur les AAM comprenait une étape de dépistage ainsi qu'une étape confirmatoire, afin de confirmer tout résultat positif.

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Dans l'étude CT-P10 3.2 menée chez des patients atteints de PR, la proportion de patients présentant des AAM dans le groupe recevant TRUXIMA^{MC} et le groupe recevant les produits de référence (MabThera^{MD} / Rituxan^{MD}) était de respectivement 14,9 % (24 patients sur 161) et 23,2 % (49 patients sur 211) à la semaine 24, et de respectivement 4,9 % (7 patients sur 142) et 9,2% (18 patients sur 196) à la semaine 48. Dans le sous-groupe de patients ayant reçu et la première et la seconde cures, le taux cumulatif d'AAM positifs à la semaine 48 — défini par le nombre de patients (%) ayant eu au moins un résultat positif après le traitement —, était de 18,3 % (26 patients sur 142) dans le groupe sous TRUXIMA^{MC} et de 25,0 % (49 patients sur 196) dans le groupe sous MabThera^{MD} ou Rituxan^{MD} (produits de référence).

Lymphome folliculaire avancé (LFA)

Dans l'étude CT-P10 3.3 menée chez des patients atteints de LFA, la proportion de patient ayant eu des résultats d'ADA positifs aux visites post-traitement étaient similaires entre les 2 groupes de traitement jusqu'au cycle de base 8 (sur 24 semaines) : 3/70 (4,3 %) et 2/70 (2,9 %) patients dans les groupes TRUXIMA^{MC} et Rituxan^{MD} respectivement.

Dans l'ensemble, la recherche d'ADA a donné des résultats négatifs à chaque épreuve chez la majorité des patients sous TRUXIMA^{MC} dans toutes les études, tant chez les patients atteints de PR que chez ceux atteints de LFA. Dans l'ensemble des études sur TRUXIMA^{MC}, la proportion de patients présentant des ADA était similaire dans le groupe sous TRUXIMA^{MC} et le groupe sous MabThera^{MD} et/ouRituxan^{MD} (produits de référence).

16 TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE COMPARATIVES

16.1 PHARMACODYNAMIE COMPARATIVE NON CLINIQUE

Études in vitro

L'ingrédient actif est le CT-P10, un biosimilaire du rituximab pour injection, qui est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie au CD20, qui est principalement retrouvé à la surface des cellules normales B et des cellules malignes. La liaison à CD20 initie plusieurs cascades entraînant la régulation à la baisse des produits génétiques anti-apoptotiques, permettant ainsi à la cellule de subir une apoptose. De plus, la liaison du rituximab à CD20 expose la portion Fc de l'anticorps à l'interaction avec les récepteurs Fcγ sur les cellules effectrices, ouvrant ainsi la voie potentielle de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC, ou la liaison à C1q permettant une cytotoxicité dépendante du complément.

Les études *in vitro* ont indiqué une affinité de liaison hautement similaire à CD20 (le mécanisme primaire de l'action du rituximab) et des activités biologiques hautement similaires dans les essais représentatifs des mécanismes putatifs et connus de l'action du rituximab, à savoir, CDC, ADCC, apoptose, affinité de liaison C1q, affinité de liaison des récepteurs Fcγ (FcγRIIIa-V, FcγRIIIa-F, FcγRIIIb, FcγRIIa, FcγRIIb and FcγRI), et affinité de liaison FcRn ont été observées.

Études *in vivo*

Les effets pharmacodynamiques *in vivo* de TRUXIMA^{MC} ont été comparés avec ceux du produit de référence (MabThera^{MD} – rituximab pour injection) dans le cadre d'une étude toxicologique générale à doses répétées. Chez le macaque de Buffon, TRUXIMA^{MC} ou MabThera^{MD} a été administré par voie intraveineuse sur une base hebdomadaire (20 mg/kg/semaine), pendant une période de 8 semaines. Une réduction des cellules B a été observée dans les deux groupes de traitement.

Le nombre total de cellules B dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques et moelle osseuse) a été considérablement réduit à la fois chez les macaques de Buffon mâles et femelles, conformément à l'activité pharmacologique attendue du rituximab pour injection (réduction des cellules B). De plus, le développement du centre germinale a été diminué microscopiquement dans les ganglions lymphatiques mésentériques et la rate. Les modifications induites par TRUXIMA^{MC} dans les centres germinaux des ganglions lymphatiques mésentériques et de la rate ont été démontrées chez les mâles et les femelles. Dans le cas des singes traités avec MabThera^{MD}, des changements similaires ont été observés dans les ganglions lymphatiques mésentériques, bien que seulement dans les rates des mâles.

16.2 TOXICOLOGIE COMPARATIVE

Évaluation de la réactivité croisée de TRUXIMA^{MC} et MabThera^{MD} dans les tissus humains

Une étude de réactivité croisée a été effectuée dans le but de comparer la réactivité de TRUXIMA^{MC} et MabThera^{MD} dans les tissus humains. Les échantillons ont été obtenus de trois donneurs non apparentés et du tissu des amygdales a été sélectionné comme contrôle positif. Les résultats ont démontré un profil de coloration très similaire pour les deux produits dans les tissus exprimant CD20 (amygdales, ganglions lymphatiques, thymus et rate) avec seulement des différences mineures dans l'intensité de la coloration. Une liaison non spécifique dans la substance blanche et les nerfs périphériques a été enregistrée. La coloration nucléaire a été considérée comme non pertinente du fait que les noyaux n'étaient pas accessibles dans les études *in vivo*.

Toxicologie générale

TRUXIMA^{MC} est un agent biosimilaire au Rituxan^{MD}, médicament pour lequel les propriétés toxicologiques du rituximab ont déjà été caractérisées. TRUXIMA^{MC} a été comparé avec le produit de référence MabThera^{MD} (rituximab pour injection) dans une étude de toxicologie à doses répétées menée chez le macaque de Buffon. Au cours de cette étude d'une durée de 8 semaines, les macaques de Buffon ont reçu une dose hebdomadaire de 20 mg/kg de TRUXIMA^{MC} ou de rituximab pour injection, produit de référence. Cette étude n'a constaté aucune différence entre TRUXIMA^{MC} et le produit de référence eu égard à la toxicologie.

17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

*La durée médiane du délai avant tout événement clinique (survie sans progression – SSP – ou survie globale – SG) a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier (voir le tableau des résultats de l'essai ci-dessous).

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Tableau 25 Lymphome non hodgkinien folliculaire – monothérapie

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets d'étude	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats			
					Répons	Répons	Taux	95 %
Essai	rituximab pour	N=166	58 (22-79)	Hom				

multicentrique, ouvert, à un groupe, de phase III	injection 375 mg/m ² donné comme infusion i.v. hebdomadaire pour 4 doses			mes : 105 (63)	e complète (RC)	e partielle (RP)	de réponse globale (TRG)	IC (TRG)
				Femmes : 61 (37)	10/166 (6)	70/166 (42)	80/166 (48)	41-56

Lymphome non hodgkinien folliculaire – monothérapie

Une étude multicentrique ouverte portant sur un seul groupe a été menée auprès de 166 patients présentant un LNH de type B, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant, auxquels on a administré une fois par semaine à quatre reprises 375 mg/m² de rituximab pour injection sous forme de perfusion intraveineuse. Les patients dont la masse tumorale excédait 10 cm ou dont le nombre de lymphocytes par µL dans le sang périphérique excédait 5000 ont été exclus de l'étude. Les résultats sont présentés au Tableau 25. Le taux de réponse globale était de 48 % (80 sur 166) et comprenait 6 % (10 sur 166) de réponses complètes et 42 % (70 sur 166) de réponses partielles. Les signes et symptômes liés à la maladie (incluant les symptômes B) étaient présents chez 23 % (39 sur 166) des patients au début de l'étude et ont disparu chez 64 % (25 sur 39) d'entre eux. Le délai médian avant le début de la réponse était de 50 jours, et on prévoit une durée médiane de la réponse de 10 à 12 mois.

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

Dans une seconde étude multicentrique à doses multiples, 37 patients porteurs d'un LNH de type B réfractaire ou récidivant ont reçu une fois par semaine à quatre reprises 375 mg/m² de rituximab pour injection sous forme de perfusion intraveineuse. Le taux de réponse globale était de 46 % avec une durée médiane de la réponse de 8,6 mois (gamme : 2,6 à 26,2+). Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg/m² ont été bien tolérées dans une étude de phase I à doses croissantes.

Vingt et un patients qui avaient répondu initialement au rituximab pour injection ont été traités de nouveau par le rituximab pour injection. Le taux de réponse lors de la réadministration du traitement semble comparable. Vingt patients ont reçu deux traitements de rituximab pour injection, et un patient en a reçu trois, sous forme de quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² chacune. Le pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables lors de la réadministration du traitement était semblable à celui observé lors du premier traitement, bien que l'incidence d'effets indésirables spécifiques ait différencié (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Tous les patients avaient obtenu une réponse clinique objective (complète ou partielle) au premier traitement par le rituximab pour injection; lors de la réadministration du traitement, 6 des 12 patients chez qui la réponse pouvait être évaluée ont eu une rémission complète ou partielle.

Dans une autre étude, 29 patients présentant un LNH de faible grade, volumineux (lésion unique de diamètre supérieur à 10 cm) et réfractaire ou récidivant ont reçu 375 mg/m² de rituximab pour injection sous forme de quatre perfusions hebdomadaires. L'incidence globale de manifestations indésirables ainsi que l'incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 étaient plus élevées chez les patients présentant un lymphome volumineux plutôt que non volumineux (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dix des vingt-un patients chez qui on pouvait évaluer la réponse au traitement ont obtenu une rémission complète ou partielle.

soit le délai avant l'échec du traitement (27 mois p/r à 6,6 mois, $p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel). Le risque de connaître un événement signalant l'échec du traitement était réduit de 66 % (IC à 95 % : 55-74 %) avec l'association R-CVP comparativement au protocole CVP seul, selon une analyse de régression avec le modèle de Cox. Le pourcentage de patients n'ayant présenté aucun événement à 36 mois, d'après la méthode de Kaplan-Meier, était de 44 % dans le groupe R-CVP et de 11 % dans le groupe CVP. La proportion de patients ayant une réponse tumorale (RC, RCn, RP) était significativement plus élevée ($p < 0,0001$ test Chi-carré) dans le groupe R-CVP (81 %) que le groupe CVP (57 %). La durée de réponse médiane était de 37,7 mois dans le groupe R-CVP et de 13,5 mois dans le groupe CVP ($p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel).

Au bout de 36 mois, 49 % des patients sous R-CVP et 20 % des patients sous CVP n'avaient présenté ni progression ni rechute et n'étaient pas décédés. Une analyse ultérieure du paramètre principal et de tous les paramètres secondaires, effectuée avec un délai d'observation médian d'environ 42 mois, a confirmé le bienfait du protocole À 36 mois, 49 % dans le groupe R-CVP n'ont pas progressé, ont été récidivistes ou sont décédés, comparativement à 20 % des patients recevant une CVP.

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

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

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

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

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

Lors d'un essai prospectif international de phase III, multicentrique, randomisé et ouvert (MO18264), 1193 patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé non traité auparavant ont reçu un traitement d'induction (première phase). Au cours de cette phase, on a évalué la réponse des patients atteints de lymphome folliculaire avancé à divers schémas chimiothérapeutiques d'induction comportant du rituximab pour injection plus une chimiothérapie : R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) ou R-FCM ($n = 44$), au choix des investigateurs. Le rapport avantage-risque du traitement d'induction par R-FCM n'a pas pu être déterminé en raison du faible nombre de patients recevant un tel protocole. Les patients qui ont répondu au traitement d'induction (c.-à-d. ceux qui ont obtenu une réponse complète confirmée ou non [RC/RCnc] ou une réponse partielle [RP] à la fin de l'induction; voir le Tableau 28) ont été randomisés pour la deuxième phase afin de recevoir soit un traitement d'entretien par le rituximab pour injection, soit aucun autre traitement (observation). Tous les patients randomisés ont été traités ou mis en observation pendant deux ans ou jusqu'à la progression de la maladie, selon la première occurrence.

Tableau 27 Résumé des caractéristiques démographiques et des caractéristiques

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

Au total, 1 078 patients ont répondu au traitement d'induction : 35,5 % avaient une réponse complète, 28,3 % avaient une réponse complète non confirmée, et 26,5 % avaient une réponse partielle. Le tableau ci-dessous présente les réponses pour les schémas R-CHOP et R-CVP.

Tableau 28 Réponse à la fin de la phase d'induction*

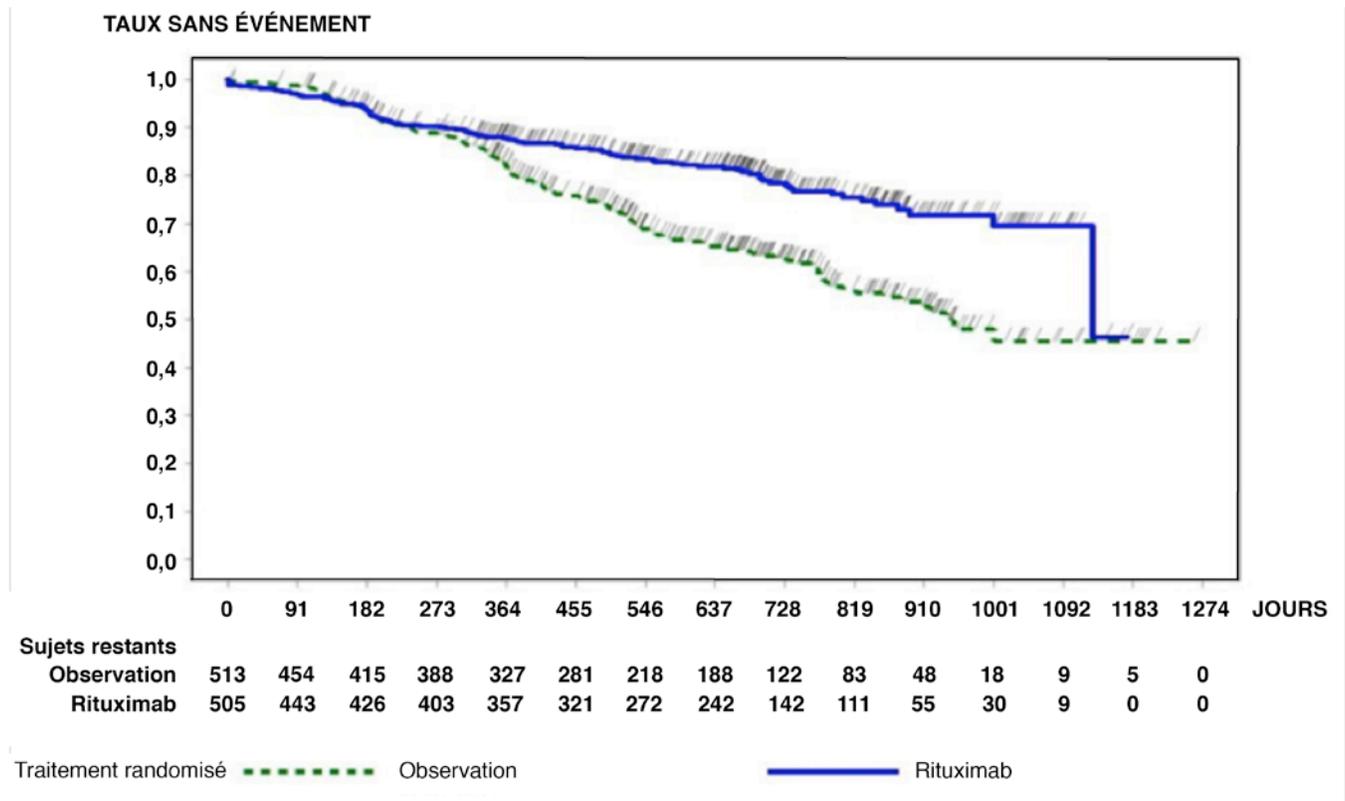
	R-CHOP (N=881)	R-CVP (N=268)
Répondants	818 (92,8)	227 (84,7)
RC	326 (37,0)	77 (28,7)
RCn	267 (30,3)	65 (24,3)
RP	225 (25,5)	85 (31,7)
Non-répondants ¹	63 (7,2)	41 (15,3)

* Les patients traités par R-FCM n'ont pas été inclus dans le tableau, car le profil de risque / bénéfice de ce régime de chimiothérapie à induction n'a pu être déterminé en raison du petit nombre de patients.
Non répondants incluant maladie stable, maladie progressive, non évalués et manquants (pas d'évaluation de la réponse)

Après le traitement d'induction, 1 018 patients ont été randomisés soit pour recevoir un traitement d'entretien par le rituximab pour injection (n = 505), soit pour demeurer en observation (n = 513). Parmi les patients de 65 ans et plus, 123 ont reçu le traitement d'entretien, et 124 étaient en observation. Les caractéristiques au départ et le stade de la maladie des sujets étaient bien équilibrés entre les deux groupes expérimentaux. Le rituximab était administré le jour 1 de chaque cycle de chimiothérapie. Le traitement d'entretien par le rituximab pour injection consistait en une perfusion de 375 mg de rituximab pour injection/m² de surface corporelle tous les 2 mois jusqu'à la progression de la maladie ou à un maximum de 12 perfusions (2 ans).

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

Figure 1 Graphique Kaplan-Meier de la SSP évaluée de manière indépendante



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

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

Lymphome non hodgkinien folliculaire récidivant/réfractaire

Tableau 29 Lymphome non hodgkinien folliculaire en – traitement d'entretien récidivant/réfractaire

Phase d'induction : Aperçu des résultats d'efficacité pour CHOP p/r à R-CHOP				
Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen (extrém)	Sexe
Résultats (Temps d'observation médian de 50 mois)				

Essai de phase III prospectif, ouvert, international, multi-centrique	3)CHOP	N= 231	54,1 (27-78)	Hommes : 118 (51) Femmes : 113 (49)		CHOP	R-CHOP	RR ₁)	valeur p (test de
					Efficacité primaire	74	87	Na	0,0003
						TRG ₂) RC ₂) RP ₂)	16 29 58 %	Na Na Na	0,0005 0,9449
	4)R-CHOP	N= 234	54,1 (26-80)	Hommes : 107 (46) Femmes : 127 (54)					
					Seconde. Efficacité OS (médian) SSP (médiane)	NR 20,8 mois	NA 32,2 mois	31 36	0,0267 < 0,0001

1) Les estimés ont été calculés par des rapports de risque

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

3) CHOP = cyclophosphamide (750 mg/m² i.v.), doxorubicine (50 mg/m² i.v.), vincristine (1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1) et prednisone (100 mg p.o., jours 1-5, tous les 21 jours pour 6 cycles).

4) R-CHOP =rituximab pour injection (375 mg/m² par perfusion i.v. au jour 1 de chaque cycle pendant 6 cycles) plus chimiothérapie CHOP.

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

Phase d'entretien : Aperçu des résultats d'efficacité : rituximab vs observation (temps d'observation médian)

Caractéristiques démographiques	Observation		rituximab	
Âge moyen (extrêmes)	54,6 (27-80)		53,3 (29-76)	
Sexe	Hommes : 83 (50 %); Femmes : 84 (50 %)		Hommes : 78 (47 %); Femmes : 89 (53 %)	
Analyses d'efficacité	Survie sans progression		Survie globale	
	Observation (N=167)	Rituximab (N=167)	Observation (N=167)	Rituximab (N=167)
Patients avec événement	124 (74,3)	95 (56,9)	52 (31,1)	37 (22,2)
Patients sans événements ¹⁾	43 (25,7)	72 (43,1)	115 (68,9)	130 (77,8)
Délai pour l'événement (jours)				
Médiane ²⁾	476,0	1304,0	NA	NA
IC ₉₅ % pour la médiane ²⁾	[375 ; 632]	[1072 ; 1605 -]	[- ; -]	[- ; -]
25 % et 75 % percentile	203 ; 1623	432 ; -	1287 ; -	1885 - ; -
Gamme ³⁾	20 à 2407	19 à 2429	127 à 2671	50 à 2688
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	< 0,0001		0,0229	
Rapport de risques	0,49		0,61	
	[0,37 ; 0,64]		[0,40 ; 0,94]	
	< 0,0001		0,0243	
Mois 12				
Patients qui demeurent à	97	131	155	161
Taux libre d'événement	0,59	0,78	0,93	0,96
IC ₉₅ % du taux	[0,51 ; 0,66]	[0,72 ; 0,85]	[0,90 ; 0,97]	[0,94 ; 0,99]
Analyse exploratoire	Temps avant un nouveau traitement du lymphome ou le décès		Survie sans maladie ⁴⁾	
	Observation (N=167)	Rituximab (N=167)	Observation (N=48)	Rituximab (N=49)
Patients avec événement	112 (67,1)	90 (53,9)	36 (75,0)	27 (55,1)
Patients sans	55 (32,9)	77 (46,1)	12 (25,0)	22 (44,9)
Délai pour l'événement (jours)				
Médiane ²⁾	659,0	1547,0	515,0	1591,0

IC ₉₅ % pour la médiane ^{2)*}	[568 ; 814]	[1143 ; 1750]	[450 ; 751]	[1120 ; -]
25 % et 75 % percentile	326; 2062 -	573 ; -	331 ; 1408	564 ; -
Gamme ³⁾	36 à 2407	27 à 2364	78 à 2144	76 à 2221
Valeur <i>p</i> (test de Mantel- Rapport de risques)		0,0003		0,0014
IC ₉₅ %		0,60		0,44
Valeur <i>p</i> (test de Wald)		[0,46 ; 0,80]		[0,26 ; 0,74]
		0,0004		0,0018
Mois 12				
Patients qui demeurent à Taux libre d'événement	120 0,72	137 0,82	35 0,75	40 0,82
IC ₉₅ % du taux	[0,66 ; 0,79]	[0,76 ; 0,88]	[0,62 ; 0,87]	[0,71 ; 0,92]

1) Censuré

2) Estimations de Kaplan-Meier

3) Incluant les observations censurées

4) Applicable uniquement aux patients atteignant une RC.

5) rituximab pour injection (375 mg/m² i.v., une fois tous les 3 mois, jusqu'à progression de la maladie ou pour une période maximum de 24 mois).

Abréviations : NA, Non atteint

Lymphome non hodgkinien folliculaire – traitement d'entretien

Au cours d'un essai prospectif, ouvert, international et multicentrique de phase III, 465 patients atteints d'un LNH folliculaire récidivant ou réfractaire ont été randomisés, dans un premier temps, pour recevoir un traitement d'induction par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; n = 231) ou par l'association rituximab pour injection plus protocole CHOP (R-CHOP, n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui a trait aux caractéristiques initiales et au statut de la maladie. Les résultats sont présentés au Tableau 29. Dans un deuxième temps, un total de 334 patients ayant obtenu une rémission complète ou partielle après le traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par le rituximab pour injection (n = 167) ou être mis en observation (n = 167). Le traitement d'entretien par le rituximab pour injection consistait en une perfusion unique de 375 mg/m² de surface corporelle, administré tous les 3 mois sur une période maximale de 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

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

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

Le délai médian avant l'administration d'un nouveau traitement pour le lymphome était significativement plus long avec le traitement d'entretien par le rituximab qu'avec l'observation

(50,9 mois [gamme : 0,9- 77,9 mois] p/r à 21,7 mois [gamme : 1,2 à 79,4 mois] $p = 0,0003$ test de Mantel-Haenszel). Le risque de commencer un nouveau traitement était réduit de 40 % (IC à 95 %; 20 % - 54 %).

Tableau 30 Patients débutant un nouveau traitement pour le lymphome/rapportant la progression de la maladie

	Observation (n=167)	Rituximab (n=167)
Total des patients rapportant un nouveau traitement	85 (100 %)	56 (100)
Pas de MP rapportée avant le début du nouveau traitement pour	-	2 (3,6)
MP rapportée avant le début du nouveau traitement pour le lymphome	85 (100 %)	54 (96,4)
MP rapporté <u>au cours</u> de la phase d'entretien/d'observation	27 (31,8)	12 (21,4)
MP > 3 mois avant le NTL	54 (63,5)	30 (53,6)
PD ≤ 3 mois avant NLT		
MP rapportée <u>après</u> la phase d'entretien/observation (suivi)	1 (1,2)	4 (7,2)
MP > 3 mois avant le NTL	3 (3,5)	8 (14,3)
PD ≤ 3 mois avant NLT		

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

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

Le bienfait du traitement d'entretien par le rituximab pour injection était uniforme dans tous les sous-groupes testés [sexe (homme ou femme), âge (60 ans ou > 60 ans), stade (III ou IV), indice fonctionnel de l'OMS 0 vs 1 ou 2), symptômes B (absents vs présents), atteinte de la moelle osseuse (non vs oui), IPI (0-2 vs 3-5), index FLIPI (0-1, 2 vs 3-5), nombre de sites extraganglionnaires (0-1 vs > 1), nombre de sites ganglionnaires (< 5 vs ≥ 5), nombre de traitements antérieurs (1 vs 2), meilleure réponse au traitement antérieur (RC/RP vs inchangé/PM), taux d'hémoglobine (< 12 g/dL vs ≥ 12 g/dL), taux de β_2 -microglobuline (< 3 mg/L vs ≥ 3 mg/L), taux de LDH (élevé vs non élevé)] sauf pour un petit sous-groupe de patients présentant un lymphome volumineux.

Tableau 31 Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets d'étude	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats (suivi médian de 24 mois)				
					taux de survie à 24 mois	CHOP	R-CHOP	Rapport de	valeur p (test de Mantel-)
Essai randomisé ouvert de phase III	¹ CHOP	N= 197	68,9 (60-80)	Hommes : 107 (54) Femmes : 90 (46)	Survie sans événement ³⁾ *	37,3	57 %	0,58	0,0001
	² R-CHOP	N= 202	69,5 (59-80)	Hommes : 92 (46) Femmes : 110 (54)	Survie globale ³⁾ *	57,3	70,2	0,63	0,0072
¹) CHOP = cyclophosphamide (750 mg/m ² i.v.), doxorubicine (50 mg/m ² i.v.), vincristine (1,4 mg/m ² jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1), prednisone (40 mg/m ² /jour aux jours 1-5, toutes les 3 semaines pendant 8 cycles). ²) R-CHOP = Rituximab pour injection (375 mg/m ² i.v., toutes les 3 semaines, le jour 1 du cycle de traitement pour 8 cycles) plus la chimiothérapie sur le protocole CHOP. ³) Estimation de Kaplan-Meier.									

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B

Dans un essai randomisé ouvert, 399 patients de 60 à 80 ans, porteurs d'un LNH diffus à grandes cellules B et n'ayant jamais été traités auparavant, ont reçu un protocole de chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m², jusqu'à concurrence de 2 mg au jour 1, et prednisone 40 mg/m² aux jours 1 à 5) à intervalles de trois semaines pendant huit cycles, ou 375 mg/m² de rituximab pour injection plus CHOP (R-CHOP). Le rituximab pour injection a été administré le premier jour du cycle de traitement. Une analyse intermédiaire d'efficacité portant sur 328 patients (CHOP = 159, R-CHOP = 169) a été effectuée. Après un suivi médian d'environ 12 mois, l'association R-CHOP a entraîné une prolongation statistiquement significative de la survie sans événement par rapport au protocole CHOP seul ($p = 0,0002$), les événements pris en compte étant le décès, la récurrence ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement antilymphome. Le traitement par l'association a réduit le risque de survenue d'un événement de 48 %. La différence était attribuable à l'incidence plus faible de progression de la maladie durant le traitement et de récurrence après une réponse complète. La survie globale était significativement plus longue dans le groupe R-CHOP que dans le groupe CHOP ($p = 0,0055$), le risque de mortalité ayant diminué de 49 %. L'association R-CHOP a également été associée à un avantage statistiquement significatif par rapport au protocole CHOP, sur le plan du taux de réponse complète au terme du traitement (71 % p/r à 59 %; $p = 0,0176$), de survie sans progression ($p = 0,0001$) et de survie sans maladie ($p = 0,0048$). Le risque de progression de la maladie a diminué de 54 % et le risque de récurrence après une réponse complète de 51 %. L'association R-CHOP a été bénéfique aussi bien pour les patients à faible risque que pour les patients à haut risque (score de 0-1 et de 2-3 respectivement, selon l'index pronostique international, corrigé en fonction de l'âge); le risque d'événement a été réduit de 69 % dans le groupe à faible risque et de 36 % dans le groupe à haut risque.

La mise à jour d'une analyse d'efficacité, portant sur tous les sujets de l'étude (N = 399; CHOP = 197, R-CHOP = 202), a confirmé, au terme d'un suivi médian de 24 mois dont les résultats figurent au

Tableau 31, que l'association R-CHOP prolonge significativement la survie sans événement ($p = 0,0001$) et la survie globale ($p = 0,0072$). Le traitement R-CHOP a réduit le risque d'événement de 42 % et le risque de mortalité de 37 %. Selon la méthode de Kaplan-Meier, le taux de survie sans événement à 24 mois était de 57,0 % dans le groupe R-CHOP et de 37,3 % dans le groupe CHOP; les taux de survie globale correspondants étaient de 70,2 et 57,3 %.

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

Lors de deux essais ouverts et randomisés de phase III, 817 patients atteints de LLC et n'ayant jamais été traités et 552 patients atteints de LLC et ayant déjà été traités ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie FC (fludarabine à 25 mg/m², cyclophosphamide à 250 mg/m², jours 1-3) toutes les 4 semaines pendant 6 cycles, soit rituximab pour injection en association avec la chimiothérapie FC (R-FC). Le rituximab pour injection était administré à raison de 375 mg/m² au cours du premier cycle, avant la chimiothérapie et à raison de 500 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de traitement subséquent.

Au total, 810 patients précédemment non traités (analyse primaire : 403 R-FC, 407 FC, analyse OS mise à jour (finale) : 408 R-FC, 409 FC) et 552 patients traités précédemment (276 R-FC, 276 FC) ont été analysés pour l'efficacité.

Patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités

Tableau 32 - Étude ML17102

Traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant pas déjà été traités Aperçu des résultats d'efficacité pour le rituximab pour injection + FC p/r à FC seul

Paramètre d'efficacité	Analyse primaire ^a		Analyse finale ^b	
	Analyses au moment de l'analyse SSP primaire (temps d'observation médian de 20,7 mois)		Analyses au moment de l'analyse OS finale (temps d'observation médian de 66,4 mois)	
	FC N = 407	R-FC N = 403	FC N = 409	R-FC N = 408
Survie sans progression				
Délai médian avant l'événement (mois)	32,2	39,8	32,8	56,0
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,56 [0,43;0,72], $p < 0,0001$		0,57 [0,48;0,67], $p < 0,0001$	
Survie globale				
Délai médian avant l'événement (mois)	NA	NA	85,8	NA
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p = 0,0427$		$p = 0,0010$	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,64 [0,41;1,00], $p = 0,0487$		0,68 [0,54;0,86], $p = 0,0015$	
Survie sans événement				
Délai médian avant l'événement (mois)	31,1	39,8	31,2	54,7
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,55 [0,43;0,70], $p < 0,0001$		0,57 [0,48;0,67], $p < 0,0001$	
Taux de réponse de la fin du traitement^c				
Répondants (RC + PR/RPn)	72,7	86,1	72,4	85,8
Patients avec				
une réponse complète (RC)	17,2	36,0	16,9	36,0
réponse partielle (PR/RPn)	55,5 %	50,1	55,5 %	49,8
maladie stable (MS)	7,6 %	4,7	7,6 %	4,7
maladie progressive (MP)	7,6 %	3,5	7,8	3,7
manquant	12,0	5,7	12,2	5,9
Survie sans maladie^d				

Paramètre d'efficacité	Analyse primaire ^a		Analyse finale ^b	
	Analyses au moment de l'analyse SSP primaire (temps d'observation médian de 20,7 mois)		Analyses au moment de l'analyse OS finale (temps d'observation médian de 66,4 mois)	
	FC N = 407	R-FC N = 403	FC N = 409	R-FC N = 408
Délai médian avant l'événement (mois)	NA	NA	48,9	60,9
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	p = 0,7882		p = 0,0523	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,93 [0,44;1.96], p = 0,8566		0,73 [0,52;1.02], p = 0,0689	
Durée de réponse^e				
Délai médian avant l'événement (mois)	34,7	40,2	36,2	56,4
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	p = 0,0040		p < 0,0001	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,61 [0,43;0.85], p = 0,0036		0,58 [0,48;0.71], p < 0,0001	
Temps avant un nouveau traitement				
Délai médian avant l'événement (mois)	NA	NA	47,8	68,4
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	p = 0,0052		p < 0,0001	
RR ajusté [IC à 95 %], valeur p (test de Wald)	0,65 [0,47;0.90], p = 0,0082		0,59 [0,49;0.72], p < 0,0001	
<p>NA : non atteint; RPn : réponse partielle nodulaire. Les ratios de risque proviennent d'analyses non stratifiées (ajustées). 1 mois = 30,4375 jours.</p> <p>Clôture clinique le 4 juillet 2007. Les formulaires de consentement éclairé pour sept patients (2 FC, 5 R-FC) manquaient au moment de l'analyse primaire. Par conséquent, ces patients ont été exclus de l'analyse. Les formulaires de consentement éclairé ont ensuite été recueillis auprès de ces sept patients et leurs données ont été ajoutées à la base de données avant la première analyse actualisée de l'efficacité.</p> <p>b Dernière visite de patient 31 octobre 2011</p> <p>c La réponse pour un patient avec RP au moment des analyses primaires et mises à jour a changé à manquant (et donc non-répondeur) au moment de cette analyse finale.</p> <p>d Sur la base de patients avec une RC confirmée (y compris les répondeurs tardifs).</p> <p>e Basé sur des patients ayant une réponse confirmée (RC, RP, nPR).</p>				

Tableau 33 Résumé de la survie sans progression selon les stades de Binet (ITT) (première analyse) (temps d'observation médian 20,7 mois)

	FC N = 407	R-FC N = 403
Stade A de Binet		
N	22	18
Survie sans progression – Médiane (mois)	31,6	Non atteint
Valeur p, test de Mantel-Haenszel		0,0099
Rapport de risques (IC ₉₅ %)		0,13 (0,03; 0,61)
Valeur p (test de Wald, non ajustée)		0,0093
Stade B de Binet		
N	257	259
Survie sans progression – Médiane (mois)	32,3	43,3
Valeur p, test de Mantel-Haenszel		< 0,0001
Rapport de risques (IC ₉₅ %)		0,45 (0,32; 0,63)
Valeur p (test de Wald, non ajustée)		< 0,0001
Stade C de Binet		
N	126	125
Survie sans progression – Médiane (mois)	33,4	38,0
Valeur p, test de Mantel-Haenszel	0,4671	
Rapport de risques (IC ₉₅ %)	0,88 (0,58; 1,33)	
Valeur p (test de Wald, non ajustée)	0,5406	

Tableau 34 Résumé de la survie sans progression selon l'âge (ITT) (première analyse) (temps d'observation médian 20,7 mois)

	FC N = 407	R-FC N = 403
Âge < 65		
N	288	279
Survie sans progression – Médiane (Mois)	31,7	43,3
Valeur p, test de Mantel-Haenszel Ratio de risques (IC 95 %)		< 0,0001 0,54 (0,40;0,72)
Valeur p (test de Wald, non ajustée)		<,0001
Âge ≥ 65 - ≤ 70		
N	94	91
Survie sans progression – Médiane (mois)	27,4	39,9
Valeur p, test de Mantel-Haenszel		0,0037 0,45 (0,26;0,78)
Rapport de risques (IC à 95 %)		0,0046
Valeur p (test de Wald, non ajustée)		

Âge > 70	N	25	33
Survie sans progression – Médiane (Mois)		Non atteint	38,0
Valeur p, test de Mantel-Haenszel Ratio de risques (IC 95 %)			0,3787 1,61 (0,55;4.74)
Valeur p (test de Wald, non ajustée)			0,3832

Dans l'analyse primaire de l'étude menée auprès de patients jamais traités (voir le Tableau 32), la SSP médiane, calculée en appliquant la méthode de Kaplan-Meier, était de 39,8 mois dans le groupe R-FC et de 32,2 mois dans le groupe FC ($p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel). L'analyse primaire qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude, étant donné qu'on avait dépassé le seuil statistique de la SSP, a révélé une amélioration dans le groupe R-FC, comparativement au groupe FC, pour ce qui est du critère secondaire de survie globale ($p = 0,0427$). Dans l'analyse mise à jour de la survie globale (analyse finale) après une période d'observation médiane de 64,4 mois, la survie globale avait été prolongée de façon significative dans le groupe R-FC, comparativement au groupe FC ($p = 0,0010$, test de Mantel-Haenszel; RR ajusté de 0,68 [IC à 95 % de 0,54 à 0,86]; $p = 0,0015$, test de Wald). Même s'ils reposent sur un petit nombre de patients, les rapports de risque étaient supérieurs à 1 (avec de larges intervalles de confiance) pour les sous-groupes de patients âgés de plus de 70 ans et de 75 ans et plus, et dans le sous-groupe de patients ayant reçu leur diagnostic au moins 6 mois mais moins de 12 mois avant leur inscription à l'étude. En raison de la nature exploratoire des analyses par sous-groupes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. L'effet bénéfique sur la SSP a été observé régulièrement dans la plupart des sous- groupes de patients analysés en fonction du risque de maladie au départ, mais il n'était pas significatif sur le plan statistique dans le cas d'une maladie au stade C de Binet ou des patients de plus de 70 ans (voir les Tableaux 33 et 34.)

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

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

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

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

Patients atteints de LLC ayant déjà été traités

Tableau 35 Traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traités – Aperçu des résultats d'efficacité pour le rituximab pour injection + FC p/r à FC seul

Plan de l'essai	Posologie	Nombre de sujets d'étude	Âge moyen (extrêmes)	Sexe	Résultats d'efficacité (Temps d'observation moyen de 25,3 mois)								
					Analyse	Résultats évalués par le chercheur ³⁾				Résultats IRC ³⁾			
Essai de phase III, ouvert, randomisé	FC ¹⁾	N = 276	61,3 (35-81)	Hommes : 181 (66 %) Femmes : 95 (34 %)		FC	R-FC	Valeur p, test de Mantel-Haenszel	Rapport de risques	FC	R-FC	Valeur p, test de Mantel-Haenszel	Rapport de risques
					Survie sans progression (SSP) (mois)	20,6 (18,1; 24,0) ⁵⁾	30,6 (26,0; 38,1) ⁵⁾	0,0002	0,65 (0,51; 0,82) ⁵⁾	21,7 (18,3; 24,1) ⁵⁾	26,7 (22,0; 31,1) ⁵⁾	0,0218	0,76 (0,60; 0,96) ⁵⁾
	R-FC ²⁾	N = 276	62,1 (35-83)	Hommes : 187 (68 %) Femmes : 89 (32 %)	SSP avec censure du nouveau traitement de la LLC ⁷⁾ (mois)	22,5 (18,3; 29,0) ⁵⁾	31,5 (26,2; 42,2) ⁵⁾	0,0012	0,69 (0,53; 0,86) ⁵⁾	22,6 (18,8; 25,2) ⁵⁾	28,0 (22,9; 32,3) ⁵⁾	0,0439	0,78 (0,61; 0,99) ⁵⁾
					Survie globale (mois)	51,9 (46,3; ...) ⁵⁾	NR (51,0; ...) ⁵⁾		0,83 (0,59; 1,17) ⁵⁾				
					Taux de réponse ⁴⁾ (RC, RPn) RP)	58,0 % (51,9; 63,9 %) ⁵⁾	69,9 % (64,1; 75,3 %) ⁵⁾		S.O.	48,6 % (42,5; 54,6 %) ⁵⁾	60,5 % (54,5; 66,3 %) ⁵⁾		S.O.

- 1) FC = (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², jours 1-3) tous les 28 jours pendant 6 cycles
- 2) R-FC = rituximab pour injection (375 mg/m² pendant le premier cycle un jour avant la chimiothérapie et à une dose de 500 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de traitement ultérieur avec une chimiothérapie FC.
- 3) Estimation de Kaplan-Meier.
- 4) Taux de réponse basé sur la meilleure réponse générale
- 5) 95 % IC
- 6) Le traitement antérieur comprenait l'un des régimes de chimiothérapie suivants :
chlorambucil en agent unique +/- prednisone/prednisolone, fludarabine en agent seul (ou autre analogue de nucléoside), ou alkylateur contenant une thérapie combinée (p. ex. CHOP/CVP)
- 7) Ces résultats sont basés sur une analyse de sensibilité avec la censure du nouveau traitement LLC avant la progression de la maladie documentée NA : non atteinte.

S.O. : sans objet

Tableau 36 Résumé de la survie sans progression selon l'âge (ITT) tel qu'évalué par IRC*

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

* Ces résultats sont fondés sur des analyses exploratoires.

Tableau 37 Résumé de la survie sans progression selon les stades de Binet (ITT) tel qu'évalué par IRC*

Stade de Binet	N	HR (IC à 95 %)	FC		R-FC	
			Patients (N)	SSP médiane (mois)	Patients (N)	SSP médiane (mois)
Stade A	55	0,68 [0,29;1,57]	31	22,5	24	51,0
Stade B	326	0,79 [0,58;1,09]	160	23,3	166	30,2
Stade C	171	0,70 [0,47;1,03]	85	18,8	86	21,3

* Ces résultats sont fondés sur des analyses exploratoires.

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

Selon les évaluations effectuées par le Comité d'examen indépendant (CEI), la SSP médiane était de 21,7 mois dans le groupe FC et de 26,7 mois dans le groupe R-FC ($p = 0,0218$, test de Mantel-Haenszel non stratifié). L'ajout de rituximab pour injection au schéma FC a amené une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 24 % (RRI = 0,76; IC à 95 % [0,60, 0,96]; $p = 0,0222$, test de Wald) en comparaison avec le schéma FC seul. Quarante-trois pour cent des patients du groupe FC et 54 % du groupe R-FC ne présentaient aucune progression de la maladie après 2 ans selon les valeurs estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Pour un résumé de la survie sans progression en fonction de l'âge et du stade de Binet, respectivement, telle qu'évaluée par le CEI, veuillez consulter les Tableaux 36 et 37. Ces résultats sont fondés sur des analyses exploratoires.

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

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

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

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

L'étude 1 était une étude comparative menée à double insu chez 517 patients ayant montré une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Les patients admis présentaient une polyarthrite rhumatoïde évolutive grave selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24. Les patients ont reçu deux perfusions i.v. de 1000 mg de rituximab pour injection à 15 jours d'intervalle, chacune administrée après une perfusion i.v. de 100 mg de méthylprednisone. Une prémédication par acétaminophène et diphenhydramine a été donnée avant chaque perfusion de rituximab pour injection. Tous les patients ont reçu conjointement du méthotrexate par voie orale (10 à 25 mg/semaine) ainsi que 60 mg de prednisone par voie orale des jours 2 à 7, suivis de 30 mg des jours 8 à 14 suivant la première perfusion. Les patients ont été suivis après la semaine 24 pour une analyse à long terme comportant une évaluation radiographique. Pendant ce temps, les patients pouvaient recevoir d'autres traitements par le rituximab pour injection ($2 \times 1\ 000$ mg + MTX) lors d'une étude de prolongation en mode ouvert (voir Réponse radiographique). La fréquence d'administration de traitements répétés dépendait de l'évaluation clinique, mais n'avait jamais lieu moins de 16 semaines après le traitement antérieur par le rituximab pour injection.

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

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

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

Résultats sur l'activité de la maladie

Dans les trois études, la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 20 % du score ACR était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu deux perfusions de 1000 mg de rituximab pour injection que dans celui recevant le méthotrexate seul (Tableau 38). L'effet thérapeutique a été semblable chez tous les patients, indépendamment du statut du facteur rhumatoïde (FR), de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs et de l'activité de la maladie.

Le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 chez les patients FR- a été significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'association rituximab pour injection + MTX (40 %) que dans celui ayant reçu l'association placebo + MTX (12 %) ($p = 0,0009$), mais cependant inférieur à celui des patients FR+ (54 %). Chez les 96 patients positifs pour les anticorps humains anti-chimères (HACA), 61 (63,4 %) ont obtenu au moins une réponse ACR20 après le premier traitement. En présence et en l'absence d'HACA, la variation moyenne de l'indice DAS par rapport aux valeurs de départ a été de -2,36 et de -2,23, respectivement.

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

Tableau 38 Comparaison croisée des réponses ACR à la semaine 24 (Population ITT)

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

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

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

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

Tableau 39 Composantes de la réponse ACR dans l'étude 1

Rituximab + MTX (N=122)	Étude 1 [Patients RF(+) et RF (-)]	
	Placebo + MTX (N=201)	Rituximab + MTX (N=298)

	Sem 0(ES) gamme	Sem 24 (ÉT) gamme	% moyen Change ment (ÉT) gamme	Sem 0(ES) gamme	Sem 24 (ÉT) gamme	% moyen Changem ent (ÉT) gamme
Articulation douloureuse Compte (68)	32,9 (15,61) 1:68	30,2 (18,99) 0:68	7,2(144,58) -100:1733,3	33,9 (15,23) 3:68	19,5* (18,53) 0:68	-41,8 (52,39) -100:264,7
Articulation enflée Compte (66)	22,9 (12,71) 8:64	20,3 (13,44) 0:63	-5,6 (59,19) -100:387,5	23,4 (11,87) 4:66	13,0* (12,70) 0:64	-43,0 (52,65) -100:366,7
Médecin Évaluation globale ^a	6,7 (1,629) 1,8:10	6,1 (2,573) 0,2:10	-4,2 (47,23) -97,1:183,3	6,9 (1,597) 1,2:9,8	4,0* (2,573) 0:10	-40,8 (39,31) -100:100
Évaluation global du Patient ^a	7,0 (2,006) 0,9:10	6,4 (2,521) 0,3:10	-3,1 (44,01) -95,9:240	6,9 (2,106) 0,1:10	4,3** (2,752) 0,0:10	-25,4 (117,90) -100:1300
Douleur ^a	6,5 (2,132) 0,6:10	6,2 (2,561) 0,1:10	2,8 (55,61) -98,4:347,4	6,4 (2,228) 0,2:10	4,1**(2,711) 0,0:10	-23,8 (131,59) -100:2050
Invalidité Index (QÉS) ^b	1,9 (0,54) 0,5:3,0	1,8 (0,64) 0,0:3,0	-2,0 (30,46) -100:183,3	1,9 (0,58) 0,1:3,0	1,4* (0,74) 0,0:3,0	-24,3 (34,92) - 100:100
CRP (mg/dL)	3,8 (4,07) 0,2:22,7	3,7 (4,12) 0,2:23,9	80,0 (452,94) -98,2:4800	3,7 (3,83) 0,2:23,7	1,7* (2,45) 0,2:22,2	-36,3 (80,3) - 99,1:550

^aUne échelle analogique visuelle : 0 = le meilleur, 10 = le pire

^b Index d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé : 0 = le meilleur, 3 = le pire

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,005$ rituximab + MTX moins Placebo + MTX stratifié pour le facteur rhumatoïde, la région et l'ACR de départ

Le changement de % négatif p/r à la valeur de référence indique une amélioration.

L'indice de l'activité de la maladie (DAS28) a accusé une baisse nettement plus grande chez les patients traités par le rituximab pour injection que chez ceux ayant reçu le méthotrexate seul. La proportion de patients ayant signalé une réponse EULAR modérée à bonne était significativement plus grande chez ceux traités par le rituximab pour injection que ceux recevant le méthotrexate seul (Tableau 40).

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

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

Tableau 40 Comparaison croisée des réponses DAS et EULAR à la semaine 24 (Population ITT)

	Placebo+MTX	Rituximab + MTX 2 x 1g
Étude 1	(n = 201)	(n = 298)
Changement dans DAS28 [Moyenne (ÉT)]	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Réponse EULAR		
Aucun	78	35
Modérée	20 %	50 %
Bonne	2	15
Étude 2	(n = 143)	(n = 185)
Changement moyen dans DAS28 (ÉT)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Réponse EULAR		
Aucun	61	37

	Placebo+MTX	Rituximab + MTX 2 x 1g
Modérée	35	40
Bonne	4	23
Étude 3	N=40	N=40
Changement dans DAS (Moyenne [ÉT])	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)
Réponse EULAR		
Aucun	50 %	18
Modérée	45	63
Bonne	5	20 %

*valeur $p < 0,0001$. Valeurs p non calculées pour les études 2 et 3.

Réponse radiographique

Dans l'étude 1 (WA17042), les lésions articulaires ont été évaluées par radiographie et exprimées en termes de changement du score total de Sharp modifié par Genant ainsi que des scores d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire. L'association rituximab + MTX a ralenti la progression des lésions articulaires par rapport au placebo + MTX après 1 an, comme le montre le Tableau 41.

Tableau 41 Modification radiographique moyenne de la base à 104 semaines

Réponse inadéquate aux antagonistes TNF				
Paramètre	Rituximab 2 x1000 mg + MTX ^b	Placebo + MTX ^c	Différence de traitement (Placebo – rituximab)	95 % IC
<u>Changement au cours de la</u>				
TSS	0,66	1,77	1,11	(0,48, 1,76)
ES	0,44	1,19	0,75	(0,31, 1,19)
Score JSN	0,22	0,58	0,36	(0,10, 0,62)
<u>Changement au cours de la</u> <u>deuxième^a</u>				
TSS	0,48	1,04	-	-
ES	0,28	0,62	-	-
Score JSN	0,20	0,42	-	-

^a Basé sur la notation radiographique après 104 semaines d'observation.

^b Les patients ont reçu jusqu'à 2 semaines de traitement Rituximab + MTX .

^c Les patients recevant Placebo + MTX. Les patients recevant Placebo + MTX pourraient avoir reçu une réadministration du traitement Rituximab + MTX à partir de la semaine 16.

Lors de l'étude 1 sur la PR et de sa prolongation en mode ouvert, 70 % des patients randomisés initialement pour recevoir l'association rituximab + MTX et 72 % des patients randomisés initialement pour recevoir l'association placebo + MTX ont été évalués par radiographie à l'année 2. Comme le montre le Tableau 41, la progression des lésions articulaires sous rituximab + MTX a été réduite davantage à la deuxième année de traitement.

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

Résultats sur la qualité de vie et le fonctionnement physique

Les patients traités par le rituximab pour injection ont signalé une amélioration dans tous les questionnaires d'auto-évaluation (indice d'incapacité du questionnaire sur l'évaluation de la santé [HAQ-DI], indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue [FACIT-F] et indice d'évaluation de l'état de santé [SF-36] – Tableau 42 et Tableau 43). Une baisse significative de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et de l'indice de fatigue (FACIT-F), et une amélioration au niveau de la santé physique et de la santé mentale (SF-36), ont été constatées dans le groupe traité par le rituximab, comparativement au groupe traité par le méthotrexate seul.

Tableau 42 Enquête de santé, formulaire court (SF-36) : Changement moyen et catégorique du départ à la semaine 24

Étude 1	
Placebo+MTX N=197#	Rituximab+MTX N=294#
Santé mentale	

Changement moyen	1,3 (9,4)		4,7 (11,8)
valeur p*		0,0002	
Gamme	-28:46		-24:60
Amélioré	40 (20)		111 (38)
Inchangé	128 (65)		144 (49)
Aggravé	29 (15)		39 (13)
valeur p*		0,0015	
Santé physique			
Changement moyen	0,9 (5,7)		5,8 (8,5)
valeur p*		< 0,0001	
Gamme	-24:23		-29:31
Amélioré	25 (13)		141 (48)
Inchangé	158 (80)		136 (46)
Aggravé	14 (7)		17 (6)
valeur p*		< 0,0001	

*Aucun test n'a été effectué sur les données de l'étude 2

Catégorie de changement de santé mentale : Changement > 6,33 = amélioré, -6,33 <= Changement < 6,33 = inchangé, Changement < -6,33

= aggravé Catégorie de changement de santé physique : Changement > 5,42 = amélioré, -5,42 <= Changement < 5,42 = inchangé, Changement < -5,42 = aggravé

Résultats basés sur la dernière observation rapportée. À la semaine 24, le nombre de patients ayant terminé l'enquête est de 116 et 263 dans les groupes placebo et rituximab, respectivement.

Tableau 43 Réponses du QÉS à la semaine 24 dans l'étude 1

Réponse à la semaine 24 : Changement par rapport au départ	Placebo + MTX ¹ N= 201# moyenne (ÉT)	Rituximab + MTX ¹ N= 298# moyenne (ÉT)	valeur p
QÉS ₂	-0,1 (0,5) -2,0:1,4 (extrêmes)	-0,4 (0,6) -2,5:1,3 (extrêmes)	< 0,0001

¹ MTX (Méthotrexate), ² Questionnaire d'évaluation de la santé (QÉS)

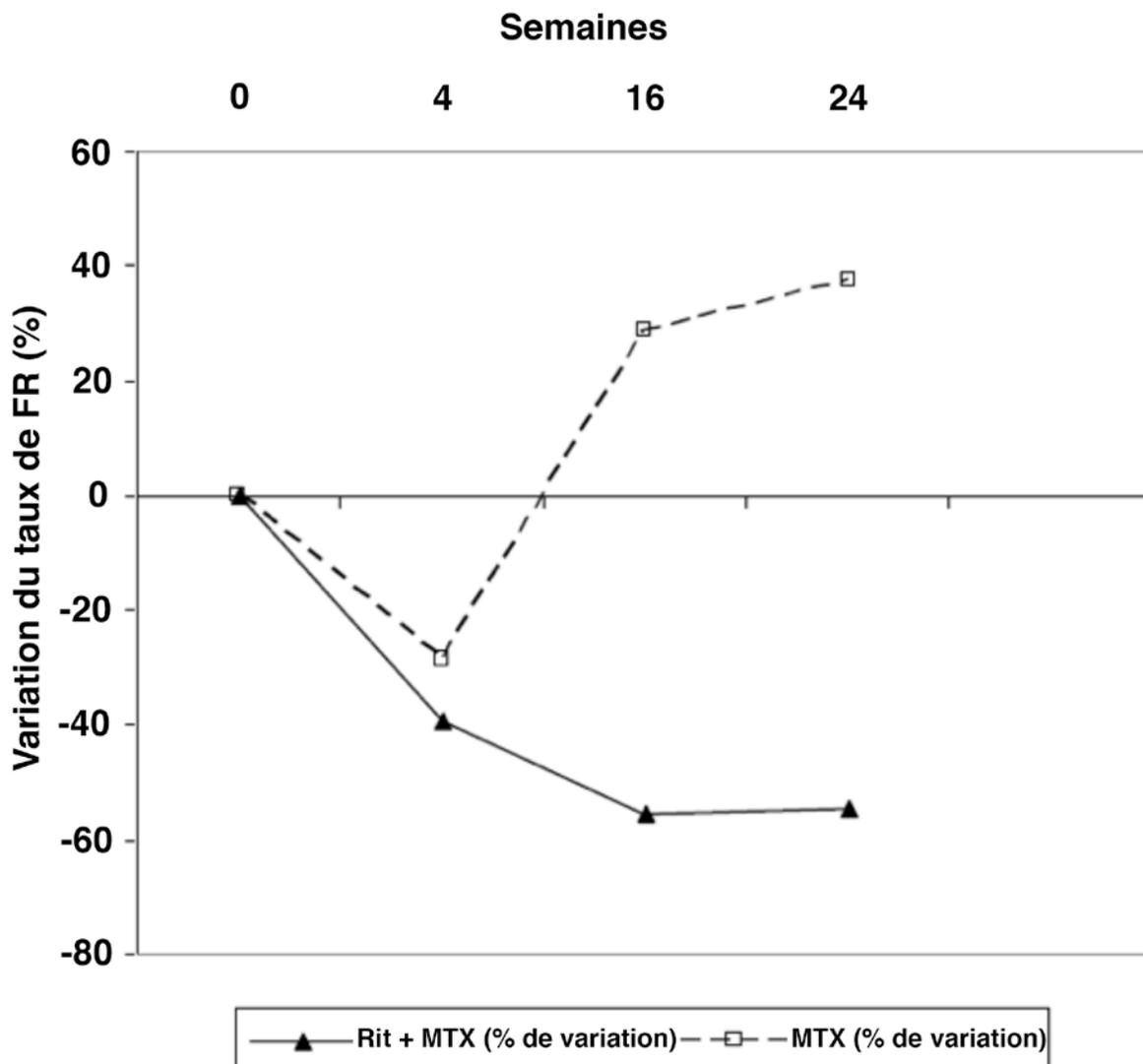
Résultats basés sur la dernière observation rapportée. À la semaine 24, le nombre de patients ayant terminé l'enquête est de 120 et 263 dans les groupes placebo et rituximab, respectivement.

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

Mesures des valeurs biologiques

Chez les patients porteurs du facteur rhumatoïde (FR) participant aux protocoles WA17042, WA16291 et WA17043, le traitement par le rituximab pour injection a entraîné une baisse marquée des concentrations du FR (gamme 45-64 %, Figure 2).

Figure 2 Pourcentage de changement dans la concentration totale de FR au cours du temps dans l'étude 1 (Population ITT, patients positifs pour le FR)



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

Les effets de rituximab pour injection sur divers marqueurs biologiques ont été évalués chez des patients de l'étude 3 (WA16291). Dans le cadre de cette sous-étude, on a mesuré l'influence d'un seul traitement par le rituximab pour injection sur différents marqueurs biochimiques, parmi lesquels des marqueurs de l'inflammation (interleukine 6, protéine C réactive, protéine amyloïde A sérique, isotypes A8 et A9 de la protéine S100), des auto-anticorps (FR et anticorps anti-peptide cyclique citrulliné) et des marqueurs du renouvellement et du remodelage osseux (ostéocalcine et propeptide N-terminal du collagène de type 1 [P1NP]). L'administration de rituximab pour injection, seul ou en association avec le méthotrexate ou le cyclophosphamide, a entraîné une baisse significative des marqueurs inflammatoires au cours des 24 premières semaines de suivi, de même qu'une hausse significative des marqueurs du renouvellement osseux (ostéocalcine et P1NP), comparativement au méthotrexate seul.

Étude sur la perfusion de 120 minutes (ML25641) chez les patients atteints de PR

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

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

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

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

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

Au total, 197 patients atteints de GPA/PAM actives et graves ont été inscrits et traités. Les patients étaient âgés de 15 ans ou plus; ils avaient reçu un diagnostic de granulomatose avec polyangéite (GPA) (aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) (75 % des patients) ou un diagnostic de polyangéite microscopique (PAM) (24 % des patients) actives et graves selon les critères de la conférence de consensus de Chapel Hill (1 % des patients avaient une GPA/PAM de type inconnu). Parmi les 99 patients traités par le rituximab pour injection lors de l'étude de phase III, 3 % étaient âgés de moins de 18 ans, 61 % avaient entre 18 et 64 ans et 36 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Le Tableau 44 ci-dessous résume les données démographiques des patients et les caractéristiques de leur maladie au départ.

Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1 pour 1 afin de recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale quotidiennement (2 mg/kg/jour) pendant 3 à 6 mois suivi par de l'azathioprine, soit du rituximab (375 mg/m²) une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients des deux groupes ont reçu quotidiennement 1000 mg de méthylprednisolone par bolus intraveineux (ou une dose équivalente d'un autre glucocorticoïde) pendant 1 à 3 jours, suivis par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). L'élimination graduelle de la dose de prednisone devait être atteinte 6 mois après le début du traitement à l'étude.

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

	Rituximab n=99	Cyclophosphamide n=98	Tous les patients N= 197
Âge lors de la sélection (ans)			
Moyenne (ÉT)	54,0 (16,76)	51,5 (14,07)	52,8 (15,49)
Extrêmes (min.-max.)	16-92	15-80	15-92
Sexe (%)			
Masculin	46,5	54,1	50,3
Féminin	53,5	45,9	49,7
Race principale (%)			
Blanche	91,9	94,9	93,4
Noire ou Afro-américaine	3,0	3,1	3,0
Asiatique	1,0	0,0	0,5
Autre	4,0	2,0	3,0
Origine ethnique (%)			
Autre qu'hispanique ou latino-américaine	91,9	94,9	93,4
Hispanique ou latino-américaine	6,1	3,1	4,6
Inconnue	2,0	2,0	2,0
Type de vascularite à ANCA (%)			
Granulomatose de Wegener	73,7	75,5	74,6
Polyangéite microscopique	24,2	24,5	24,4
Indéterminé	1,0	0,0	0,5
Manquant	1,0	0,0	0,5
Nouvellement diagnostiqué à l'inscription (%)	48,5	49,0	48,7
Score BVAS/WG, moy. (ÉT) ^a	8,1 (2,82)	8,0 (3,41)	8,0 (3,12)
Clairance de la créatinine, moy. (ÉT) (ml/min)	76,5 (46,27)	91,4 (49,24)	83,9 (48,23)
Clairance de la créatinine, médiane (ml/min)	67,61	87,47	73,81
Atteinte des organes (%)^b			
Reins	65,7	66,3	66,0
Hématurie	28,3	28,6	28,4
Cylindres hématiques	37,4	35,7	36,5
Hausse de la créatinine > 30 % ou baisse > 25 % de la clairance de la créatinine	34,3	36,7	35,5
Poumons	52,5	54,1	53,3

Hémorragie alvéolaire	27,3	23,5	25,4
Atteinte de la muqueuse bronchique	4,0	9,2	6,6
Nodules ou cavités	18,2	27,6	22,8
Autres infiltrations pulmonaires	25,3	21,4	23,4
Pleurésie	8,1	9,2	8,6
Insuffisance respiratoire	2,0	0	1,0

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

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

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

Rémission complète

Le critère d'évaluation principal consistait en l'atteinte d'une rémission complète à 6 mois, définie par un score BVAS/WG (score d'activité de la vascularite pour la granulomatose de Wegener) de 0, et l'élimination de la corticothérapie. La marge de non-infériorité dans la différence entre les traitements a été prédéterminée à 20 %. L'étude a établi la non-infériorité du rituximab pour injection par rapport au cyclophosphamide pour ce qui est de l'atteinte d'une rémission complète à 6 mois (tableau 45).

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

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

IC = intervalle de confiance

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

^b L'intervalle de confiance à 95,1 % reflète l'alpha additionnel de 0,001, qui tient compte de l'analyse intermédiaire de l'efficacité.

Réadministration du traitement par rituximab

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

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Études immunohistologiques sur des tissus humains

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

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

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

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

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

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

Toutes les cellules d'épithéliums simples, ainsi que les cellules d'épithéliums stratifiés et d'épithéliums pavimenteux de différents organes, se sont révélées non réactives, sauf pour

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

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

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

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

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

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

19 MONOGRAPHIES DES PRODUITS DE RÉFÉRENCE

Rituxan^{MD}, Perfusion intraveineuse, 10 mg / mL, n° de contrôle de la présentation 228891, Monographie, Hoffmann-La Roche Ltée, 10 octobre 2019.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SECURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MEDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**TRUXIMA^{MC}
Rituximab pour injection
Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique**

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

TRUXIMA^{MC} est un médicament biosimilaire biologique (biosimilaire) du médicament biologique de référence Rituxan^{MD}. Un biosimilaire est autorisé en raison de sa similarité à un médicament biologique de référence déjà commercialisé.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi TRUXIMA^{MC} est-il utilisé?

TRUXIMA^{MC} (également appelé rituximab pour injection) est un médicament contre le cancer, qui est utilisé pour arrêter la croissance des cellules cancéreuses et idéalement causer leur mort. Il doit être prescrit par un médecin.

Ce médicament sert à traiter les patients atteints de certains types de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphoïde chronique.

Qu'est-ce que le lymphome non hodgkinien?

Le lymphome non hodgkinien est un cancer des lymphocytes, cellules lymphatiques qui se trouvent dans le sang et les ganglions lymphatiques. Les ganglions lymphatiques sont situés dans la tête et le cou, les aisselles, à l'aîne et dans la poitrine et l'abdomen. Les lymphocytes sont un type de globules blancs, lesquels se répartissent en 2 groupes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B produisent des anticorps (protéines qui aident le système immunitaire à lutter contre les substances étrangères qui pénètrent dans l'organisme). Tous les lymphocytes B possèdent un marqueur à leur surface : le marqueur CD20.

Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique?

La leucémie lymphoïde chronique est un cancer de la moelle osseuse (tissu spongieux situé à l'intérieur des os et où se forment les globules du sang). Ce cancer affecte les lymphocytes (cellules lymphatiques), qui sont un type de globules blancs. Il existe deux type de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B produisent des anticorps (protéines qui aident le système immunitaire à lutter contre les substances étrangères qui pénètrent dans l'organisme). Tous les lymphocytes B possèdent un marqueur à leur surface : le marqueur CD20.

Comment TRUXIMA^{MC} agit-il?

Le corps humain a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses.

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

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

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

TRUXIMA^{MC} est particulièrement actif chez les patients dont le lymphome est de type B (à cellules B).

Qui devrait prendre TRUXIMA^{MC}?

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

Selon le type de lymphome, TRUXIMA^{MC} peut également être administré administré en association avec le protocole de chimiothérapie CHOP ou CVP. CHOP signifie cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; CVP veut dire cyclophosphamide, vincristine et prednisolone.

TRUXIMA^{MC} peut aussi être utilisé comme traitement continu (d'entretien) chez les patients qui ont répondu au traitement initial.

TRUXIMA^{MC} peut également être utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique modérée ou grave [stade B ou C]. Dans l'essai sur la LLC, TRUXIMA^{MC} a été administré avec 2 autres agents chimiothérapeutiques, FC [c'est-à-dire la fludarabine et le cyclophosphamide].

Quels sont les ingrédients de TRUXIMA^{MC}?

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient actif de TRUXIMA^{MC} est le rituximab pour injection.

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium et polysorbate 80.

TRUXIMA^{MC} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution concentrée pour administration intraveineuse

Ne prenez pas TRUXIMA^{MC} si :

- TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité de type I ou de réactions anaphylactiques aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout constituant du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- TRUXIMA^{MC} est aussi contre-indiqué chez les patients qui sont atteints de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou qui en ont été atteints auparavant.
- L'emploi de TRUXIMA^{MC} n'est pas recommandé en présence d'infection grave et évolutive.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRUXIMA^{MC} afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Avant de commencer le traitement par TRUXIMA^{MC}, avisez votre médecin dans les cas suivants :

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

Autres mises en garde à connaître :

- Le rituximab pour injection n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous allaitez, ne manquez pas d'en parler à votre médecin pour déterminer si TRUXIMA^{MC} vous convient. Les femmes doivent éviter une grossesse et prendre

des moyens de contraception efficaces durant le traitement par TRUXIMA^{MC} et pendant toute l'année qui suit.

- TRUXIMA^{MC} est perfusé (administré goutte à goutte) par voie intraveineuse (dans vos veines). Les patients ressentent très souvent quelques effets secondaires pendant la perfusion de rituximab pour injection. La plupart des patients reçoivent aussi des médicaments comme l'acétaminophène (TYLENOL^{MD}), des antihistaminiques et des stéroïdes contre les réactions allergiques (comme la prednisone) avant la perfusion, comme mesures préventives. Si vous avez de la difficulté à respirer, si vous avez chaud ou frissonnez ou si vous avez de l'urticaire ou des démangeaisons, dites-le immédiatement à la personne qui vous donne la perfusion.
- Ces effets secondaires se produisent le plus souvent pendant les premières perfusions de rituximab pour injection. Si vous présentez l'un de ces symptômes, la perfusion sera ralentie ou interrompue pendant un certain temps. Quand ces symptômes disparaissent ou s'améliorent, la perfusion peut reprendre.
- Si vous avez déjà eu une maladie cardiaque (comme l'angine, l'arythmie [des palpitations, des battements de cœur irréguliers] ou une insuffisance cardiaque) ou de la difficulté à respirer, votre médecin vous surveillera de près durant votre traitement par TRUXIMA^{MC}.
- Un patient atteint de LLC qui était tuberculeux a subi une réactivation récurrente et grave de cette maladie lors de son traitement par le rituximab pour injection. Si vous pensez avoir déjà eu la tuberculose, dites-le à votre médecin pour qu'il puisse vous examiner avec soin et déterminer si vous présentez des signes de tuberculose.
- Il arrive, dans certains cas, qu'une hépatite B se manifeste à nouveau chez des patients qui ont déjà eu cette maladie. Si vous pensez avoir eu une hépatite dans le passé, dites-le à votre médecin.
- Une infection due au virus de l'hépatite B cause une inflammation du foie qui peut se traduire par une légère fièvre, une sensation de malaise, une fatigue, une perte d'appétit, des douleurs articulaires et/ou abdominales ainsi que le jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue. Si vous notez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si vous présentez des signes d'infection par le VHB, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).
- TRUXIMA^{MC} ne convient pas aux personnes qui ont une hépatite B active. Si vous pensez avoir l'hépatite B, mentionnez-le à votre médecin.
- Il ne faut pas administrer de vaccin à virus vivant pendant le traitement par TRUXIMA^{MC}. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir de vaccins avant ou après votre traitement par TRUXIMA^{MC}.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation de rituximab pour injection dans le traitement du lymphome non hodgkinien ou de la LLC. La LEMP est une affection qui provoque des lésions nerveuses dans le cerveau. Veuillez aviser immédiatement votre médecin si vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser ou à marcher; si vous faites des chutes; si vous éprouvez de la maladresse, une faiblesse d'un côté du corps ou des changements d'humeur ou encore, si vous avez une perte de la vue. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de consulter un neurologue.
- Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés pendant l'emploi de rituximab pour injection. Ce syndrome cause une insuffisance rénale soudaine et des rythmes cardiaques anormaux à cause du déséquilibre chimique sanguin, ce qui peut être mortel. Dites-le immédiatement à votre médecin si vous avez des palpitations ou des battements de cœur irréguliers, si vous vomissez, si vous ressentez de la fatigue ou de la faiblesse, si vous avez du mal à vous concentrer ou de la difficulté à penser, si vous éprouvez de l'enflure, de l'engourdissement ou des picotements dans les mains, le visage ou les pieds, si vous avez mal au dos, si vous avez des crampes musculaires, si vous perdez connaissance ou si vous avez du

- mal à respirer.
- Comme certaines personnes n'ont aucun symptôme aux premiers stades d'un tel syndrome, votre médecin effectuera des tests sanguins pour détecter cet effet secondaire, entre autres.
- Des problèmes intestinaux, notamment un blocage ou des déchirures pouvant parfois être mortels, risquent de se produire si vous prenez TRUXIMA^{MC} tout en suivant une chimiothérapie pour traiter un lymphome non hodgkinien. Informez immédiatement votre médecin de toute douleur abdominale survenant pendant le traitement par TRUXIMA^{MC}.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions possibles avec TRUXIMA^{MC} :

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

Comment prendre TRUXIMA^{MC} :

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

Dose habituelle :

La dose habituelle de TRUXIMA^{MC} dépend de la surface corporelle, qui sera calculée par votre médecin.

TRUXIMA^{MC} ne se prend pas par voie orale, mais est administré par voie intraveineuse. Une ligne intraveineuse (i.v.) est un mince tube de plastique introduit dans la veine de votre main ou de votre bras. On appelle perfusion l'administration de TRUXIMA^{MC} par voie intraveineuse.

TRUXIMA^{MC} vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de soins, conformément aux directives de votre médecin.

Votre première perfusion de TRUXIMA^{MC} pourrait prendre la plus grande partie de la journée. En général, l'administration des autres perfusions prend moins de temps.

Surdosage :

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

Si vous croyez avoir pris trop de TRUXIMA ^{MC} , communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose omise :

Si une dose de TRUXIMA^{MC} a été omise, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il déterminera quand vous devrez prendre la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRUXIMA^{MC}?

En prenant TRUXIMA^{MC}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables possibles les plus courants sont liés à la perfusion et surviennent chez plus de 30 % des patients recevant TRUXIMA^{MC} :

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

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

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables :

- En ralentissant ou en arrêtant la perfusion de TRUXIMA^{MC}. Le traitement peut reprendre une fois les symptômes disparus.
- En administrant, avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}, un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL^{MC}, un antihistaminique, comme BENADRYL^{MD}, et un stéroïde, comme la prednisone, qui peut être donné en cas de réaction allergique. Il faut parfois administrer d'autres médicaments pour traiter ces effets indésirables.

De plus :

- Votre médecin vous demandera peut-être de ne pas prendre de médicament contre l'hypertension artérielle pendant les 12 heures précédant votre perfusion de TRUXIMA^{MC} et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Veuillez demander des éclaircissements à votre médecin.
- Certains médicaments administrés avec TRUXIMA^{MC} pourraient causer des étourdissements et de la somnolence. Il est recommandé de se faire conduire chez soi après chaque traitement.

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

- Douleur à la poitrine, rythme cardiaque rapide, irrégulier ou inégal.
- baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes dans le sang, infection et hémorragie;
- la destruction rapide de cellules qui entraîne parfois des problèmes de rein, de cœur ou de respiration (syndrome de lyse tumorale);
- Rougeur ou ampoules sur la peau et dans la bouche.
- Réactivation du virus de l'hépatite B, qui peut se traduire par les signes et les symptômes suivants : légère fièvre, sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur à l'abdomen ou dans les articulations, jaunissement du blanc

- des yeux, de la peau et de la langue.
- Certains patients éprouvent une faiblesse croissante d'un côté du corps, de la maladresse ou des chutes soudaines, de la difficulté à penser, des troubles de mémoire, des changements d'humeur, des changements visuels.

Si vous prenez TRUXIMA^{MC} tout en suivant une chimiothérapie, les effets indésirables suivants pourront survenir :

- perte soudaine de la parole, faiblesse ou engourdissement dans une partie ou la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexpliqués et/ou chute soudaine;
- zona, qui peut se manifester par les symptômes suivants : démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure ainsi que taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc

Veillez consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour connaître les effets indésirables possibles du protocole CHOP, FC ou CVP.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT (de 1 % à moins de 10 % des patients)		✓	
Nouvelle fièvre ou si votre température s'élève à plus de 38 °C		✓	
Essoufflement, difficulté à respirer, sifflement, toux		✓	
Symptômes d'infection comprenant : <ul style="list-style-type: none"> - fièvre, température à 38 °C ou plus. - Mal de gorge - Toux - Toute rougeur ou enflure - Douleur en urinant 		✓	
Tout saignement ou ecchymose inhabituel		✓	
Éruption cutanée, démangeaison, urticaire ou douleur articulaire		✓	
Enflure au visage, aux lèvres, à la bouche ou à la gorge entraînant une difficulté à avaler et à respirer, enflure aux mains, aux pieds ou aux chevilles		✓	
Symptômes de l'hépatite B tels que légère fièvre, sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires et/ou abdominales ainsi que jaunissement du blanc des yeux, de la peau		✓	

et de la langue.			
Peu fréquentes (de 0,1 % à moins de 1 % de la population)		✓	
Douleur à la poitrine, battements cardiaques accélérés ou irréguliers		✓	
Problèmes rénaux tels que douleurs dans le bas du dos et sur le côté, enflure des pieds ou de la partie inférieure des jambes, engourdissements ou picotements dans les pieds et les mains.		✓	
Rougeur ou ampoules au niveau de la peau et à l'intérieur de la bouche		✓	✓
Perte soudaine de la parole, faiblesse croissante ou engourdissement dans une partie ou la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexplicables et/ou maladresse ou chutes soudaines, difficulté à penser et troubles de mémoire, changements d'humeur, changements visuels, changements dans l'état mental (par exemple, confusion), convulsions.		✓	✓
Symptômes de zona tels que démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure avec taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc du corps.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- Visitez le site Web [Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux](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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- Téléphonnez sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Pour le public général : Si vous subissez un effet secondaire à la suite d'une immunisation, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous désirez savoir comment traiter un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Celltrion Inc. ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient subit un effet secondaire à la suite d'une immunisation, veuillez remplir [le formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/raefi-dmcisi-fra.pdf) (<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/raefi-dmcisi-fra.pdf>) selon votre province/territoire et retournez-le à votre unité de santé publique locale.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 °C à 8 °C). Garder le contenant dans la boîte pour le protéger de la lumière.

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

Pour plus de renseignements sur TRUXIMA^{MC} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale du produit rédigée à l'intention des professionnels de santé qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez obtenir ce document sur [le site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html> | <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web de Teva Canada Innovation (<http://www.tevacanadainnovation.ca/fr/>), ou en composant le 1-833-662-5644.

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion Inc.

Dernière révision : 22 Août 2024

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SECURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

TRUXIMA^{MC}

Rituximab pour injection

**Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et
polyangéite microscopique**

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

TRUXIMA^{MC} est un médicament biosimilaire biologique (biosimilaire) de Rituxan[®], le médicament biologique de référence. Un biosimilaire est autorisé en raison de sa similarité à un médicament biologique de référence déjà autorisé à la vente.

Mises en garde et précautions importantes

- TRUXIMA^{MC} est associé à plusieurs effets secondaires, dont certains peuvent être graves et même mortels. Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, dans un centre où les médicaments et les soins de soutien nécessaires sont immédiatement accessibles advenant une réaction allergique durant la perfusion (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- De graves réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion de TRUXIMA^{MC} ou dans les 24 heures qui suivent.
- La réapparition d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) a été observée chez des patients dont une analyse de sang a révélé la présence du virus. Il est recommandé de soumettre tous les patients au dépistage d'une infection à l'hépatite B avant d'amorcer le traitement par TRUXIMA^{MC}.
- De graves infections, parfois mortelles, peuvent survenir pendant ou après un traitement par TRUXIMA^{MC}. Une infection cérébrale rare par le virus JC, causant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès, a été signalée chez des patients atteints de maladies auto-immunes traitées par TRUXIMA^{MC}. Il est difficile de prévoir qui contractera une LEMP, mais cette infection est plus fréquente chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- De graves réactions cutanées, dont une épidermolyse bulleuse toxique ou un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), ont été signalées très rarement. Dans certains cas, elles ont entraîné le décès.
- De rares cas de manifestations cardiovasculaires graves et potentiellement mortelles après le traitement par TRUXIMA^{MC} ont été signalés.

Pourquoi TRUXIMA^{MC} est-il utilisé?

- TRUXIMA^{MC} (également appelé rituximab pour injection) est un médicament injectable utilisé pour soulager les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (conjointement avec le méthotrexate).
- TRUXIMA^{MC}, en association avec des glucocorticoïdes ou « stéroïdes », est aussi utilisé pour réduire l'inflammation associée aux cas graves de granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), afin d'aider à maîtriser la maladie.

Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde?

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire touchant les articulations. Elle se caractérise par une rougeur, une enflure, une douleur et une raideur dans les articulations des mains, des pieds, des coudes, des genoux ou du cou. Il s'agit d'une maladie auto-immune, c'est-à-dire d'une maladie où une personne produit des anticorps contre son propre système immunitaire ou ses propres protéines.

Que sont la granulomatose avec polyangéite (GPA, aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM)?

La GPA et la PAM sont des troubles médicaux entraînant une inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite). Ces maladies sont caractérisées par une inflammation associée à des anticorps appelés ANCA (de l'anglais anti-neutrophil cytoplasm antibodies; anticorps anticytoplasme des neutrophiles). Les ANCA contribuent à l'inflammation qui attaque la paroi des vaisseaux sanguins dans divers tissus et organes. Les signes et symptômes de la vascularite dépendent des vaisseaux sanguins ou des organes touchés.

Comment TRUXIMA^{MC} agit-il?

Les lymphocytes B (ou cellules B) sont des éléments importants du système immunitaire dont le rôle est de combattre l'infection. Toutefois, dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite ou la polyangéite microscopique, le système immunitaire peut réagir anormalement et s'attaquer à des tissus sains comme celui des articulations. En cas de GPA ou de PAM, le système immunitaire peut attaquer les voies respiratoires [sinus, nez, trachée et poumons], les reins, les yeux, les nerfs et la peau.

TRUXIMA^{MC} est un anticorps monoclonal. Les anticorps sont des protéines qui se fixent à d'autres protéines, appelées antigènes. TRUXIMA^{MC} se fixe à un antigène situé à la surface d'un type de globule blanc, le lymphocyte B. Une fois qu'il est attaché à la surface de cette cellule, TRUXIMA^{MC} entraîne la mort de la cellule.

Quels sont les ingrédients de TRUXIMA^{MC}?

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient actif de TRUXIMA^{MC} est le rituximab pour injection.
Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium et polysorbate 80.

TRUXIMA^{MC} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution concentrée pour administration intraveineuse (IV).

Ne prenez pas TRUXIMA^{MC} si :

- TRUXIMA^{MC} (rituximab pour injection) est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité de type I ou de réactions anaphylactiques aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à tout constituant du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- TRUXIMA^{MC} est aussi contre-indiqué chez les patients qui sont atteints de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou qui en ont été atteints auparavant.
- L'emploi de TRUXIMA^{MC} n'est pas recommandé en présence d'infection grave et évolutive.
- L'emploi de TRUXIMA^{MC} n'est recommandé que si les symptômes modérés ou graves de la polyarthrite rhumatoïde n'ont pu être maîtrisés par l'administration d'antagonistes du TNF.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRUXIMA^{MC} afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez déjà eu une mauvaise réaction au rituximab pour injection ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- Si vous avez déjà eu des troubles cardiaques, une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Si vous prenez d'autres médicaments (qu'ils soient prescrits ou non par votre médecin). Si vous prenez ou avez pris un autre médicament biologique appelé antagoniste du TNF ou un ARMM (antirhumatismal modificateur de la maladie). Si vous prenez des médicaments pour réduire la tension artérielle. Si vous avez l'intention de recevoir un vaccin pendant ou après votre traitement par TRUXIMA^{MC}.
- Si vous avez une maladie pulmonaire, car vous risquez davantage d'avoir de la difficulté à respirer durant votre perfusion de TRUXIMA^{MC}.
- Si vous êtes ou avez déjà été atteint du virus de l'hépatite B.
- Si vous souffrez d'une infection chronique ou récidivante.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte, ou allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

- Le rituximab pour injection n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les femmes qui allaitent. Si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous allaitez, ne manquez pas d'en parler à votre médecin pour déterminer si TRUXIMA^{MC} vous convient. Les femmes qui ont la possibilité de tomber enceintes doivent prendre des moyens de contraception efficaces durant le traitement par TRUXIMA^{MC} et pendant les 12 mois qui suivent.
- TRUXIMA^{MC} est perfusé (administré goutte à goutte) par voie intraveineuse. Certains patients ressentent quelques effets secondaires pendant la perfusion de rituximab pour injection. Si vous avez de la difficulté à respirer, si vous avez chaud ou frissonnez ou si vous avez de l'urticaire ou des démangeaisons, dites-le immédiatement à la personne qui vous donne la perfusion.
- Ces effets se produisent le plus souvent pendant la première perfusion de rituximab pour injection. Si vous présentez l'un de ces symptômes, la perfusion sera ralentie ou interrompue pendant un certain temps. Certains patients doivent prendre un antihistaminique ou de l'acétaminophène. Une fois ces symptômes disparus ou atténués, la perfusion peut reprendre.
- Si vous avez déjà eu une maladie cardiaque (comme l'angine, des palpitations ou une insuffisance cardiaque) ou de la difficulté à respirer, votre médecin vous surveillera de près durant votre traitement par TRUXIMA^{MC}.
- Les cellules qui sont tuées par TRUXIMA^{MC} aident à combattre les infections. L'administration de TRUXIMA^{MC} n'est pas recommandée en présence d'une infection

évolutive. Informez votre médecin si vous pensez souffrir d'une infection, même une infection bénigne comme un rhume banal, avant le début de la perfusion. Il est aussi recommandé d'aviser votre médecin si vous souffrez d'infections multiples ou d'infections graves.

- Vous pourriez être davantage prédisposé aux infections après votre traitement par TRUXIMA^{MC}. Il est très important d'informer votre médecin si vous présentez le moindre symptôme d'infection, tel que, de la fièvre, de la toux, un mal de gorge, de la douleur lorsque vous urinez, de la fatigue ou un malaise général.
- Il arrive, dans certains cas, qu'une hépatite B se manifeste à nouveau chez des patients qui ont déjà eu cette maladie. Si vous pensez avoir eu une hépatite dans le passé, dites-le à votre médecin.
- Une infection due au virus de l'hépatite B cause une inflammation du foie qui peut se traduire par une légère fièvre, une sensation de malaise, de la fatigue, une perte d'appétit, des douleurs articulaires et/ou abdominales ainsi que le jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue. Si vous notez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si vous présentez des signes d'infection par le VHB, il se peut qu'on vous fasse suivre et traiter par un hépatologue (spécialiste des maladies du foie).
- TRUXIMA^{MC} ne convient pas aux personnes qui ont une hépatite B active. Si vous pensez avoir l'hépatite B, mentionnez-le à votre médecin.
- Il ne faut pas administrer de vaccin à virus vivant pendant le traitement par TRUXIMA^{MC}. Votre médecin vérifiera si vous devez recevoir des vaccins avant ou après votre traitement par TRUXIMA^{MC}.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation de rituximab pour injection dans le traitement des maladies auto-immunes, y compris la polyarthrite rhumatoïde. La LEMP est une affection qui provoque des lésions nerveuses dans le cerveau. Veuillez aviser immédiatement votre médecin si vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser ou à marcher, si vous multipliez les malaises, si vous faites des chutes, si vous éprouvez une faiblesse d'un côté du corps ou des changements d'humeur, ou si vous observez une perte de la vue. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de consulter un neurologue.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions possibles avec TRUXIMA^{MC} :

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

Comment prendre TRUXIMA^{MC} :

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

Des médicaments vous seront administrés avant le début de la perfusion pour prévenir ou réduire les effets indésirables possibles de TRUXIMA^{MC}.

TRUXIMA^{MC} ne se prend pas par voie orale, mais est administré par voie intraveineuse. Une ligne intraveineuse (IV) est un mince tube de plastique introduit dans la veine de votre main ou de votre bras. On appelle perfusion l'administration de TRUXIMA^{MC} par voie intraveineuse.

Dose habituelle :

Polyarthrite rhumatoïde

Chaque traitement comporte deux perfusions séparées, administrées à au moins deux semaines d'intervalle. Il est possible de répéter le traitement par TRUXIMA^{MC}. Le médecin décidera quand il faudra vous administrer plus de TRUXIMA^{MC}, d'après les signes et symptômes présents au cours de la maladie.

Granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique

TRUXIMA^{MC} est administré par perfusion chaque semaine pendant 4 semaines.

Surdosage :

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

Dose oubliée

Si vous avez omis une dose de TRUXIMA^{MC}, communiquez avec votre médecin immédiatement. Ce dernier vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine dose.

Si vous croyez avoir pris trop de TRUXIMA^{MC}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRUXIMA^{MC}?

En prenant TRUXIMA^{MC}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

- Fièvre et frissons;
- Nausées, vomissements, fatigue ou faiblesse, maux de tête, éruptions cutanées, urticaire, rougeur de la peau, démangeaisons, respiration sifflante ou oppression dans la poitrine, essoufflement, difficulté à respirer, sensation que la langue ou la gorge enfle, irritation de la gorge, rhinite (nez qui coule), baisse temporaire de la tension artérielle, hypertension, bouffée de chaleur, étourdissements quand on se lève, battements cardiaques rapides, douleur dans la bouche ou dans la gorge, enflure des mains et des pieds.

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

On peut prévenir ou atténuer ces effets indésirables en :

- ralentissant ou arrêtant la perfusion de TRUXIMA^{MC}. Le traitement peut reprendre une fois les symptômes disparus.
- administrant un médicament qui réduit la fièvre, comme TYLENOL^{MD}, et un antihistaminique, comme BENADRYL^{MD}, avant chaque perfusion de TRUXIMA^{MC}. Il faut parfois administrer d'autres médicaments pour traiter ces effets indésirables.

De plus :

- Votre médecin vous demandera peut-être de ne pas prendre de médicament contre l'hypertension artérielle pendant les 12 heures précédant votre perfusion de TRUXIMA^{MC} et d'attendre qu'elle soit terminée pour en prendre. Veuillez demander des éclaircissements à votre médecin.
- Certains médicaments administrés avec TRUXIMA^{MC} pourraient causer des étourdissements et de la somnolence. Il est recommandé de se faire conduire chez soi après chaque traitement.

Outre les effets indésirables susmentionnés, certains effets indésirables spécifiques de la GPA/PAM ont été identifiés, à savoir des spasmes musculaires, une augmentation des enzymes hépatiques et des saignements de nez.

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

Certains patients contractent des infections après le traitement. Il s'agit souvent d'un simple rhume, mais parfois d'une pneumonie ou d'une infection urinaire. D'autres effets qui sont cependant moins probables peuvent survenir, tels que douleur au ventre, au dos, à la poitrine, aux muscles et/ou aux articulations ainsi qu'au site de la perfusion, sensation de malaise, variation de la tension artérielle et des battements cardiaques, diarrhée, indigestion, crampes, étourdissements, picotements ou engourdissement, anxiété ou nervosité, toux, yeux qui pleurent ou qui picotent, nez qui coule ou qui pique, transpiration, sinusite.

Certains patients voient aussi des changements dans leurs analyses sanguines, tels qu'une baisse du nombre de globules rouges ou de globules blancs, ou des deux. Certaines réactions graves, mais rares, comme de graves difficultés respiratoires ou d'importantes réactions cutanées, avec formation de cloques ou d'ampoules, pourraient être mortelles. Votre médecin vous surveillera de près, et il est important que vous l'informiez immédiatement si vous avez de la difficulté à respirer ou présentez une réaction cutanée.

Certains patients éprouvent une faiblesse croissante d'un côté du corps, font des maladresses ou des chutes, éprouvent de la difficulté à penser, des troubles de mémoire, des changements d'humeur ou des changements visuels. Ces réactions doivent être signalées immédiatement à votre médecin.

Si vous prenez TRUXIMA^{MC} conjointement avec d'autres médicaments, certains des effets secondaires pourraient être causés par les autres médicaments.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	

			immédiatement
COURANT (de 1 % à moins de 10 % des patients)			
Apparition de fièvre ou température dépassant 38 °C		✓	
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux		✓	
Symptômes d'infection comprenant : - fièvre, température de 38 °C ou plus. - Mal de gorge - Toux - Rougeur ou enflure - Douleur en urinant		✓	
Tout saignement ou ecchymose inhabituel		✓	
Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire ou douleurs articulaires		✓	
Enflure au visage, aux lèvres, à la bouche ou à la gorge entraînant de la difficulté à avaler et à respirer, enflure aux mains, aux pieds ou aux chevilles		✓	
Symptômes d'hépatite B tels que fièvre légère, sensation d'être malade, fatigue, perte d'appétit, douleur articulaire et/ou abdominale et jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue.		✓	
Peu courant (de 0,1 % à moins de 1 % de la population)			
< Condition : symptôme/effet >			
Variation de la tension artérielle et des battements cardiaques		✓	
Rougeur ou ampoules au niveau de la peau		✓	✓
Faiblesse croissante d'un côté du corps, maladresse ou chutes, difficulté à penser ou troubles de mémoire, changements d'humeur, changements visuels		✓	
Perte soudaine de la parole, faiblesse croissante ou engourdissement dans une partie ou la totalité d'un côté du corps, perte de vision ou vue brouillée, étourdissements inexpliqués et/ou maladresse ou chutes soudaines, difficulté à penser ou troubles de mémoire, changements d'humeur, changements visuels, changements de l'état mental (par exemple, confusion), convulsions		✓	
Symptômes de zona, tels que démangeaisons, picotements ou sensation intense de brûlure avec taches rouges se transformant en ampoules habituellement regroupées sur le tronc du corps.		✓	
Problèmes rénaux, tels que douleurs dans le bas du dos et sur le côté, enflure des pieds ou de		✓	✓

la partie inférieure des jambes, engourdissements ou picotements dans les pieds et les mains.			
Rougeur ou ampoules au niveau de la peau et à l'intérieur de la bouche.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- Visitez le site Web Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<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 la poste ou par télécopieur;
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Pour le public général : Si vous subissez un effet secondaire à la suite d'une immunisation, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous désirez savoir comment traiter un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Celltrion Inc. ne fournissent pas de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient subit un effet secondaire à la suite d'une immunisation, veuillez remplir la déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation (<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/raefi-dmcisi-fra.pdf>) selon votre province/territoire et la retourner à votre unité de santé publique locale.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 °C à 8 °C). Garder le contenant dans la boîte pour le protéger de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de TRUXIMA^{MC} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament destinés au patient. Vous pouvez obtenir ce document sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada>.<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou celui de Teva Canada Innovation <http://www.tevacanadainnovation.ca/fr> ou en composant le 1-833-662-5644.

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion Inc.

Dernière révision : 22 Août 2024