

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg d'obinutuzumab correspondant à une concentration avant dilution de 25 mg/ml.

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé de type II, appartenant à la sous-classe des IgG1, obtenu par humanisation de l'anticorps murin parental B-Ly1 et produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide, incolore à légèrement brunâtre.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1).

#### Lymphome folliculaire (LF)

Gazyvaro associé à une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro chez les patients répondeurs, est indiqué chez les patients atteints de LF avancé non précédemment traités (voir rubrique 5.1).

Gazyvaro associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez les patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Gazyvaro doit être administré sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

#### Posologie

##### *Prophylaxie et prémédication du syndrome de lyse tumorale*

Les patients ayant une masse tumorale importante et/ou un nombre élevé de lymphocytes circulants ( $> 25 \times 10^9/l$ ) et/ou une insuffisance rénale (ClCr  $< 70$  ml/min) sont considérés à risque de syndrome

de lyse tumorale et doivent recevoir un traitement prophylactique. Le traitement prophylactique doit consister en une hydratation appropriée et en l'administration d'uricostatiques (par exemple, *allopurinol*), ou d'une alternative thérapeutique appropriée telle qu'une urate oxydase (par exemple, *rasburicase*), démarrant 12 à 24 heures avant le début de la perfusion de Gazyvaro conformément à la pratique courante (voir rubrique 4.4). Les patients doivent continuer à recevoir un traitement prophylactique de façon répétée avant chaque perfusion ultérieure, si cela est jugé approprié.

#### *Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion*

La prémédication à administrer afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion est mentionnée dans le tableau 1 (voir également rubrique 4.4). Une prémédication par corticoïdes est recommandée pour les patients atteints de LF et elle est obligatoire pour les patients atteints de LLC au cours du premier cycle (voir tableau 1). La prémédication pour les perfusions suivantes et les autres prémédications doivent être administrées comme décrit ci-dessous.

Une hypotension, l'un des symptômes de réactions liées à la perfusion, peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, ainsi que pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration (voir rubrique 4.4).

**Tableau 1 Prémédication à administrer avant la perfusion de Gazyvaro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion chez les patients atteints de LLC et de LF (voir rubrique 4.4)**

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
<b>Cycle 1 : J1 pour la LLC et le LF</b>	Tous les patients	Corticoïde intraveineux <sup>1,4</sup> (obligatoire pour la LLC, recommandé pour le LF)	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral <sup>2</sup>	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique <sup>3</sup>	
<b>Cycle 1 : J2 pour la LLC uniquement</b>	Tous les patients	Corticoïde intraveineux <sup>1</sup> (obligatoire)	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral <sup>2</sup>	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique <sup>3</sup>	
<b>Toutes les perfusions suivantes pour la LLC et le LF</b>	Patients sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral <sup>2</sup>	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
	Patients ayant eu une réaction liée à la perfusion (grade 1 ou 2) lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral <sup>2</sup> Antihistaminique <sup>3</sup>	
	Patients ayant eu une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU Patients avec un nombre de lymphocytes > 25 x 10 <sup>9</sup> /l avant la prochaine administration	Corticoïde intraveineux <sup>1,4</sup>	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral <sup>2</sup> Antihistaminique <sup>3</sup>	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro

<sup>1</sup>100 mg de prednisone/prednisolone ou 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone.

L'hydrocortisone ne doit pas être utilisée car elle n'est pas efficace pour réduire les taux de réactions liées à la perfusion.

<sup>2</sup> par exemple, 1 000 mg de paracétamol

<sup>3</sup> par exemple, 50 mg de diphénhydramine

<sup>4</sup> Si un protocole de chimiothérapie contenant un corticoïde est administré le même jour que Gazyvaro, le corticoïde peut être administré par voie orale s'il est administré au moins 60 minutes avant Gazyvaro, auquel cas, une prémédication par un corticoïde IV supplémentaire n'est pas nécessaire.

## *Dose*

### Leucémie lymphoïde chronique (LLC, en association au chlorambucil<sup>1</sup>)

Pour les patients atteints de LLC, la dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est présentée dans le tableau 2.

#### Cycle 1

La dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2 (ou J1 suite), et à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours.

Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de modification de la vitesse de perfusion ou d'interruption de la perfusion au cours de l'administration des 100 premiers mg, la seconde poche doit être administrée le lendemain.

#### Cycles 2 à 6

La dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est de 1 000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement.

**Tableau 2 Dose de Gazyvaro à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun pour les patients atteints de LLC**

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	100 mg
	J2 (ou J1 suite)	900 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6	J1	1 000 mg

<sup>1</sup>Voir rubrique 5.1 pour des informations sur la dose de chlorambucil

#### Durée du traitement

Six cycles de traitement de 28 jours chacun.

#### Report ou omission d'une dose

Si une dose prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre la dose suivante prévue. L'intervalle prévu entre les administrations de Gazyvaro doit être maintenu.

#### Lymphome folliculaire (LF)

Pour les patients atteints de LF, la dose recommandée de Gazyvaro en association à la chimiothérapie est présentée dans le tableau 3.

Patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités

*Induction (en association à la chimiothérapie<sup>2</sup>)*

Gazyvaro doit être administré avec la chimiothérapie de la manière suivante :

- Six cycles de 28 jours en association à la bendamustine<sup>2</sup> ou,
- Six cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone (CHOP), suivis de 2 cycles supplémentaires de Gazyvaro seul ou,
- Huit cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, vincristine et prednisone/ prednisolone/ méthylprednisolone (CVP).

*Entretien*

Les patients en réponse complète ou partielle après traitement d'induction par Gazyvaro en association à la chimiothérapie (CHOP ou CVP ou bendamustine) doivent continuer à recevoir Gazyvaro seul en traitement d'entretien, 1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Patients atteints de lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

*Induction (en association à la bendamustine<sup>2</sup>)*

Gazyvaro doit être administré en six cycles de 28 jours en association à la bendamustine<sup>2</sup>.

*Entretien*

Les patients en réponse complète ou partielle ou avec une maladie stable après le traitement d'induction par Gazyvaro en association à la bendamustine (c'est-à-dire 6 cycles de traitement initiaux) doivent continuer à recevoir Gazyvaro seul en traitement d'entretien, 1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

**Tableau 3 Lymphome folliculaire : Dose de Gazyvaro à administrer pendant le traitement d'induction, suivi du traitement d'entretien**

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	1 000 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6 ou 2–8	J1	1 000 mg
Entretien	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans	1 000 mg

<sup>2</sup>Voir rubrique 5.1 pour des informations sur la dose de bendamustine

### Durée du traitement

Traitement d'induction d'environ 6 mois (six cycles de traitement par Gazyvaro de 28 jours chacun, en cas d'association à la bendamustine, ou huit cycles de traitement par Gazyvaro de 21 jours chacun en cas d'association à CHOP ou CVP), suivi d'un traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

### Report ou omission d'une dose

Si une injection prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans l'annuler ni attendre l'injection suivante prévue. En cas de survenue d'une toxicité au cours du Cycle 1 nécessitant un report des doses de J8 ou J15, ces doses doivent être administrées après la résolution de la toxicité. Dans ce cas, toutes les visites ultérieures et le début du Cycle 2 seront décalés pour tenir compte du retard survenu au cours du Cycle 1.

Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.

### Adaptations posologiques au cours du traitement (toutes indications)

Aucune réduction de dose de Gazyvaro n'est recommandée.

Pour la prise en charge des événements indésirables symptomatiques (y compris les réactions liées à la perfusion), voir paragraphe ci-dessous (Prise en charge des réactions liées à la perfusion, ou la rubrique 4.4).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] 30 à 89 ml/min) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Gazyvaro est à utiliser par voie intraveineuse. Après dilution (voir rubrique 6.6), la solution de Gazyvaro doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Pour les instructions relatives à la dilution de Gazyvaro avant l'administration, voir rubrique 6.6.

Les instructions sur la vitesse de perfusion sont présentées dans les tableaux 4 à 6.

*Leucémie lymphoïde chronique (LLC)*

**Tableau 4 Leucémie lymphoïde chronique : Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente**

<b>Cycle</b>	<b>Jour du traitement</b>	<b>Vitesse de perfusion</b> La vitesse de perfusion peut être augmentée à condition que cela puisse être toléré par le patient. Pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion qui surviennent lors de la perfusion, voir “Prise en charge des réactions liées à la perfusion”.
<b>Cycle 1</b>	J1 (100 mg)	Administrer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.  Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, débiter l'administration à une vitesse de 25 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers d'au maximum 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était $\geq 100$ mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15 (1 000 mg)	
<b>Cycles 2 – 6</b>	J1 (1 000 mg)	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.



*Lymphome folliculaire (LF)*

Gazyvaro doit être administré à la vitesse de perfusion standard au cours du Cycle 1 (voir tableau 5). Chez les patients qui ne présentent pas de réaction liée à la perfusion de grade  $\geq 3$  au cours du Cycle 1, Gazyvaro peut être administré en perfusion de courte durée (environ 90 minutes) à partir du Cycle 2 (voir tableau 6).

**Tableau 5 Lymphome folliculaire : Vitesse de perfusion standard et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente**

<b>Cycle</b>	<b>Jour du traitement</b>	<b>Vitesse de perfusion</b>
<b>Cycle 1</b>	J1 (1 000 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion ou en cas de réaction liée à la perfusion de grade 1 lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était $\geq 100$ mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15 (1 000 mg)	
<b>Cycles 2 – 6 ou 2 – 8</b>	J1 (1 000 mg)	
<b>Entretien</b>	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade $\geq 2$ lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

**Tableau 6 Lymphome folliculaire : Vitesse de perfusion de courte durée et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente**

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion Pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion qui surviennent lors de la perfusion, voir “Prise en charge des réactions liées à la perfusion”.
Cycles 2–6 ou 2–8	J1 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion de grade $\geq 3$ lors du Cycle 1 : 100 mg/h pendant 30 minutes, puis 900 mg/h pendant environ 60 minutes.
Entretien	Tous les 2 mois jusqu’à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans	Si une réaction liée à la perfusion de grade 1-2 avec des symptômes persistants ou une réaction liée à la perfusion de grade 3 est survenue au cours de la précédente perfusion de courte durée, administrer la perfusion suivante d'obinutuzumab à la vitesse standard (voir tableau 5).

Prise en charge des réactions liées à la perfusion (toutes indications)

La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter l'interruption temporaire, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'arrêt du traitement par Gazyvaro, comme mentionné ci-dessous (voir également rubrique 4.4).

- Grade 4 (menaçant le pronostic vital) : la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté.
- Grade 3 (sévère) : la perfusion doit être arrêtée temporairement et les symptômes traités. Après la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale (vitesse au moment où la réaction liée à la perfusion s'est produite) et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir les tableaux 4 à 6). Pour les patients atteints de LLC, recevant la dose de J1 (cycle 1) répartie sur deux jours, la vitesse de perfusion de J1 pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.  
La perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté si le patient présente une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3.
- Grade 1-2 (légère à modérée) : la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités. La perfusion peut être poursuivie dès la résolution complète des symptômes et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir les tableaux 4 à 6). Pour les patients atteints de LLC recevant la dose de J1 (cycle 1) répartie sur deux jours, la vitesse de perfusion de J1 pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.

Prise en charge des réactions liées à la perfusion survenant au cours d'une perfusion de courte durée

- Grade 4 (menace le pronostic vital) : la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté

- Grade 3 (sévère) : La perfusion doit être arrêtée temporairement et les symptômes traités. Après la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale (vitesse au moment où la réaction liée à la perfusion s'est produite) et ne dépassant pas 400 mg/h.  
Si le patient présente une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3 après la reprise de la perfusion, la perfusion doit être arrêtée et le traitement doit être définitivement arrêté. Si le patient est capable de terminer la perfusion sans présenter d'autre réaction liée à la perfusion de grade 3, la perfusion suivante doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas la vitesse standard.
- Grade 1-2 (légère à modérée) : la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités. La perfusion peut être poursuivie dès la résolution complète des symptômes et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir les tableaux 5 et 6).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Sur la base d'une analyse en sous-groupes dans le lymphome folliculaire non précédemment traité, l'efficacité chez les patients ayant un score FLIPI de faible risque (0-1) est actuellement non concluante (voir la section 5.1). Le choix thérapeutique pour ces patients doit tenir compte du profil de sécurité global de Gazyvaro associé à la chimiothérapie et de la situation spécifique du patient.

#### Réactions liées à la perfusion

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Gazyvaro ont été des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues principalement au cours de la perfusion des 1 000 premiers mg. Les réactions liées à la perfusion peuvent être liées à un syndrome de relargage cytokinique qui a également été rapporté chez les patients traités par Gazyvaro. Chez les patients atteints de LLC ayant bénéficié des mesures combinées pour la prévention des réactions liées à la perfusion (corticoïde approprié, analgésique/antihistaminique oral, suspension du traitement antihypertenseur le matin de la première perfusion et administration sur 2 jours de la dose de J1 du cycle 1) décrites à la rubrique 4.2, une diminution de l'incidence des réactions liées à la perfusion tous grades confondus a été observée. Les taux de réactions liées à la perfusion de grade 3-4 (basés sur un nombre relativement faible de patients) ont été similaires avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation du risque. Les mesures de minimisation du risque visant à réduire les réactions liées à la perfusion doivent être suivies (voir rubrique 4.2). L'incidence et la sévérité des symptômes liés à la perfusion diminuent considérablement après la perfusion des 1 000 premiers mg, la plupart des patients ne présentant aucune réaction liée à la perfusion lors des administrations suivantes de Gazyvaro (voir rubrique 4.8).

Chez la plupart des patients, quelle que soit l'indication, les réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et elles ont pu être prises en charge par le ralentissement ou l'interruption temporaire de la première perfusion, mais des réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital nécessitant un traitement symptomatique ont également été rapportées. Les réactions liées à la perfusion peuvent se présenter cliniquement comme des réactions allergiques médiées par les immunoglobulines E (IgE) (par exemple, anaphylaxie). Les patients ayant une masse tumorale importante et/ou présentant un nombre élevé de lymphocytes circulants dans la LLC [ $> 25 \times 10^9/l$ ], peuvent être davantage exposés au risque de réactions sévères liées à la perfusion. Les patients atteints d'insuffisance rénale (CICr  $< 50$  ml/min) et les patients présentant à la fois un indice cumulatif de

comorbidités (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) > 6 et ClCr < 70 ml/min sont plus à risque de présenter des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.8). Pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion, voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.

Les patients ne doivent pas recevoir d'autres perfusions de Gazyvaro s'ils présentent :

- des symptômes respiratoires aigus menaçant le pronostic vital,
- une réaction liée à la perfusion de grade 4 (c'est-à-dire, menaçant le pronostic vital) ou,
- une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3 (réaction prolongée/récidivante) (après la reprise de la première perfusion ou lors d'une perfusion ultérieure).

Les patients atteints de pathologie cardiaque ou pulmonaire préexistante doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion et après celle-ci. Une hypotension peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration. Les patients à risque aigu de crise hypertensive doivent être évalués afin de déterminer les bénéfices et les risques associés à la suspension de leur traitement antihypertenseur.

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (ex : anaphylaxie) et d'apparition retardée (ex : maladie sérique) ont été rapportées chez des patients traités par Gazyvaro. L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer cliniquement des réactions liées à la perfusion. Des symptômes d'hypersensibilité peuvent survenir après une exposition antérieure et très rarement lors de la première perfusion. En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité pendant ou après une perfusion, la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté. Les patients avec une hypersensibilité connue à l'obinutuzumab ne doivent plus recevoir ce traitement (voir rubrique 4.3).

### Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté avec Gazyvaro. Les patients considérés à risque de syndrome de lyse tumorale (par exemple, les patients ayant une masse tumorale importante et/ou un nombre élevé de lymphocytes circulants [ $> 25 \times 10^9/l$ ] et/ou une insuffisance rénale [ClCr < 70 ml/min]) doivent recevoir un traitement prophylactique. Le traitement prophylactique doit consister en une hydratation appropriée et en l'administration d'uricostatiques (par exemple, allopurinol) ou d'un traitement alternatif approprié tel qu'une urate oxydase (par exemple, rasburicase) 12 à 24 heures avant de débiter la perfusion de Gazyvaro conformément à la pratique courante (voir rubrique 4.2). Tous les patients considérés à risque doivent être attentivement surveillés pendant les premiers jours du traitement avec une attention particulière sur la fonction rénale, les taux de potassium et d'acide urique. Toute recommandation supplémentaire doit être suivie conformément à la pratique courante. Le traitement du syndrome de lyse tumorale repose sur la correction des anomalies électrolytiques, la surveillance de la fonction rénale et de la balance hydrique et l'administration de soins de support, y compris une dialyse si nécessaire.

### Neutropénie

Des cas de neutropénie sévère ou menaçant le pronostic vital, y compris de neutropénie fébrile, ont été rapportés au cours du traitement par Gazyvaro. Les patients qui développent une neutropénie doivent être étroitement surveillés par des examens biologiques réguliers jusqu'à la résolution de la neutropénie. Si un traitement est nécessaire, il doit être administré conformément aux recommandations locales et l'administration de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) doit être envisagée. Les signes éventuels d'infection concomitante doivent être traités de manière appropriée. Des reports de doses doivent être envisagés dans le cas de neutropénie sévère ou menaçant le pronostic vital. Il est vivement recommandé que les patients présentant une neutropénie sévère durant plus d'une semaine reçoivent une prophylaxie antibiotique pendant toute la période de traitement jusqu'à une

diminution de la sévérité de la neutropénie à un grade 1 ou 2. Une prophylaxie antivirale et antifongique doit également être envisagée (voir rubrique 4.2). Une neutropénie tardive (survenant plus de 28 jours après la fin du traitement) ou une neutropénie prolongée (durant plus de 28 jours après la fin/l'arrêt du traitement) peut survenir. Les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min) sont plus à risque de présenter une neutropénie (voir rubrique 4.8).

### Thrombopénie

Des cas de thrombopénie sévère ou menaçant le pronostic vital, y compris de thrombopénie aiguë (survenant au cours des 24 heures suivant la perfusion), ont été observés au cours du traitement par Gazyvaro. Les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min) sont plus à risque de présenter une thrombopénie (voir rubrique 4.8). Des événements hémorragiques fatals ont également été rapportés au cours du cycle 1 chez des patients traités par Gazyvaro. Il n'a pas été établi de relation claire entre la thrombopénie et les événements hémorragiques.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de rechercher une éventuelle thrombopénie, notamment au cours du premier cycle ; des examens biologiques réguliers doivent être effectués jusqu'à la disparition de la thrombopénie et des reports de dose doivent être envisagés en cas de thrombopénie sévère ou menaçant le pronostic vital. La transfusion de produits sanguins (transfusion de plaquettes) selon les pratiques des établissements de soins est laissée à la discrétion du médecin. L'utilisation de traitements concomitants susceptibles d'aggraver les événements liés à une thrombopénie, tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, doit également être prise en compte, notamment au cours du premier cycle.

### Anomalies de la coagulation, y compris coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Des cas de CIVD, y compris des événements fatals, ont été rapportés dans des études cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez des patients recevant Gazyvaro. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une CIVD non manifeste, avec des modifications subcliniques (asymptomatiques) des plaquettes et des paramètres de coagulation en laboratoire, survenant 1 à 2 jours après la première perfusion, avec une résolution spontanée survenant généralement en 1 à 2 semaines, ne nécessitant pas l'arrêt du médicament ou une intervention spécifique. Dans certains cas, les événements ont été associés à des réactions liées à la perfusion et/ou à un syndrome de lyse tumorale. Aucun facteur de risque de base spécifique pour la CIVD n'a été identifié. Les patients suspectés d'être atteints d'une CIVD non manifeste doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen de paramètres de coagulation, notamment des plaquettes, et d'une observation clinique des signes ou symptômes de CIVD manifeste. Gazyvaro doit être arrêté dès la suspicion d'une CIVD manifeste et un traitement approprié doit être instauré.

### Aggravation de pathologies cardiaques préexistantes

Chez les patients présentant une pathologie cardiaque sous-jacente, des arythmies (telles que fibrillation auriculaire et tachyarythmie), un angor, un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque ont été observés sous traitement par Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Ces événements peuvent se produire dans le contexte d'une réaction liée à la perfusion et peuvent être fatals. Les patients avec un antécédent de pathologie cardiaque doivent donc être étroitement surveillés. De plus, ces patients doivent être hydratés avec prudence afin d'éviter une surcharge volémique potentielle.

### Infections

Gazyvaro ne doit pas être administré en cas d'infection active et la prudence est recommandée lors de l'utilisation de Gazyvaro chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Des infections graves bactériennes, fongiques et virales, nouvelles ou réactivées, peuvent se produire pendant et après la fin du traitement par Gazyvaro. Des infections fatales ont été rapportées.

Les patients (LLC) présentant à la fois un indice CIRS > 6 et ClCr < 70 ml/min sont plus à risque de développer des infections, y compris des infections sévères (voir rubrique 4.8). Dans les études dans le lymphome folliculaire, une incidence élevée d'infections a été observée à toutes les phases des études, y compris le suivi, l'incidence la plus élevée étant observée au cours de la phase d'entretien. Au cours de la phase de suivi, les infections de grade 3 à 5 sont observées plus souvent chez les patients ayant reçu Gazyvaro plus bendamustine au cours de la phase d'induction.

### Réactivation d'hépatite B

Des cas de réactivation d'hépatite B, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et un décès, peuvent se produire chez les patients traités par anticorps anti-CD20 dont Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Gazyvaro. Ce dépistage devra au moins porter sur la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) et de l'anticorps dirigé contre la capsid du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc). Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés conformément aux recommandations locales. Les patients avec une hépatite B active ne doivent pas être traités par Gazyvaro. Les patients avec une sérologie positive de l'hépatite B doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux pratiques médicales habituelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

### Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée parmi les patients traités par Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de LEMP doit être envisagé chez tout patient présentant pour la première fois des manifestations neurologiques ou une modification de manifestations neurologiques préexistantes. Les symptômes de la LEMP ne sont pas spécifiques et peuvent varier selon la région du cerveau atteinte. Les symptômes moteurs (par exemple, faiblesse musculaire, paralysie) et sensitifs avec une atteinte des faisceaux cortico-spinaux, les anomalies sensorielles, les symptômes cérébelleux et les anomalies du champ visuel sont fréquents. Certains signes/symptômes considérés comme "corticaux" (par exemple, aphasie ou désorientation visuo-spatiale) peuvent se produire. L'évaluation de la LEMP inclut entre autres, une consultation chez un neurologue, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et une ponction lombaire (recherche de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien). Le traitement par Gazyvaro doit être suspendu pendant la recherche d'une éventuelle LEMP et définitivement arrêté en cas de LEMP confirmée. L'arrêt ou la réduction d'une chimiothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur concomitant éventuel doit également être envisagé. Le patient doit être adressé à un neurologue pour l'évaluation et le traitement de la LEMP.

### Immunisation

La sécurité d'emploi d'une immunisation par des vaccins vivants atténués, après un traitement par Gazyvaro, n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et tant que la déplétion lymphocytaire B persiste.

### *Exposition in utero à l'obinutuzumab et vaccination des nourrissons par des vaccins vivants atténués*

En raison d'une éventuelle déplétion en lymphocytes B chez les nourrissons de mères ayant été exposées à Gazyvaro pendant la grossesse, le taux de lymphocytes B des nourrissons doit être surveillé et leur vaccination par vaccins vivants atténués doit être reportée jusqu'à ce que leur taux de lymphocytes B soit normalisé. La sécurité d'emploi et le calendrier vaccinal doivent être discutés avec le médecin du nourrisson (voir rubrique 4.6).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée, même si des sous-études limitées portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées pour Gazyvaro avec bendamustine, CHOP, fludarabine et cyclophosphamide (FC) et chlorambucil.

Un risque d'interactions avec d'autres médicaments utilisés simultanément ne peut être exclu.

##### Interactions pharmacocinétiques

L'obinutuzumab n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450), de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), des transporteurs tels que la glycoprotéine-P. Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec des médicaments connus pour être métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

L'administration concomitante de Gazyvaro n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la bendamustine, du FC, du chlorambucil ou des composantes individuelles de CHOP. De plus, il n'y a pas eu d'effets apparents de la bendamustine, du FC, du chlorambucil ou du CHOP sur la pharmacocinétique de Gazyvaro.

##### Interactions pharmacodynamiques

La vaccination par des vaccins vivants atténués n'est pas recommandée au cours du traitement et tant que la déplétion lymphocytaire B persiste, en raison de l'effet immunosuppresseur de l'obinutuzumab (voir rubrique 4.4).

L'association de l'obinutuzumab au chlorambucil, à la bendamustine, au CHOP ou au CVP peut augmenter le risque de neutropénie (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gazyvaro et jusqu'à 18 mois après son arrêt.

##### Grossesse

Une étude sur la reproduction conduite chez le singe Cynomolgus n'a pas révélé d'effet embryotoxique ni tératogène, mais a entraîné une déplétion complète en lymphocytes B dans la descendance ; chez celle-ci, les numérations des lymphocytes B se sont normalisées et la fonction immunitaire a été rétablie dans les 6 mois suivant la naissance. Les concentrations sériques de l'obinutuzumab dans la descendance étaient similaires à celles observées chez les femelles au 28<sup>ème</sup> jour post partum, alors que les concentrations dans le lait ce même jour étaient très faibles, suggérant que l'obinutuzumab traverse le placenta (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'obinutuzumab chez la femme enceinte. Gazyvaro ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel d'une telle utilisation.

En cas d'exposition pendant la grossesse, une déplétion en lymphocytes B peut être attendue chez les nourrissons en raison des propriétés pharmacologiques du produit. Le report de la vaccination par vaccins vivants atténués doit être envisagé chez les nourrissons de mères, ayant été exposées à Gazyvaro pendant la grossesse, jusqu'à normalisation du taux de lymphocytes B (voir rubrique 4.4).

## Allaitement

Les études chez l'animal ont montré que l'obinutuzumab passe dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Dans la mesure où les immunoglobulines G (IgG) humaines passent dans le lait maternel et où le potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson n'est pas connu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Gazyvaro et jusqu'à 18 mois après l'administration de la dernière dose.

## Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet de l'obinutuzumab sur la fertilité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs chez les mâles ou les femelles dans les études de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Gazyvaro n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions liées à la perfusion sont très fréquentes au cours de la première perfusion de Gazyvaro et les patients qui présentent des symptômes liés à la perfusion ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que les symptômes persistent.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables issus des études cliniques ont été identifiés au cours du traitement d'induction, du traitement d'entretien et du suivi des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) dont le LF ; du traitement et du suivi des patients atteints de LLC dans les trois études cliniques pivots :

- BO21004/CLL11 (N = 781) : patients atteints de LLC non précédemment traités
- BO21223/GALLIUM (N = 1390) : patients atteints d'un LNHi non précédemment traités (86 % des patients avaient un LF)
- GAO4753g/GADOLIN (N = 409) : patients atteints de LNHi (81% des patients avaient un LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

Ces études ont évalué Gazyvaro administré en association au chlorambucil pour la LLC et à la bendamustine, au CHOP ou au CVP, suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien pour le LNHi. Les études BO21223/GALLIUM et GAO4753g/GADOLIN ont inclus des patients atteints d'un LNHi, notamment des patients atteints de LF. Par conséquent, afin de fournir des informations exhaustives sur la sécurité du médicament, l'analyse des effets indésirables présentée ci-après, a été réalisée sur la population totale de l'étude (c'est-à-dire LNHi).

Le tableau 7 résume tous les effets indésirables dont ceux des études pivots (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) survenus avec une incidence plus élevée (différence  $\geq 2$  %) versus le bras comparateur, dans au moins une étude pivot chez les :

- Patients atteints de LLC recevant Gazyvaro plus chlorambucil versus chlorambucil seul ou rituximab plus chlorambucil (étude BO21004/CLL11)
- Patients atteints d'un LNHi non précédemment traités recevant Gazyvaro plus chimiothérapie (bendamustine, CHOP, CVP), suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien chez les patients répondeurs, versus rituximab plus chimiothérapie, suivi de rituximab en traitement d'entretien chez les patients répondeurs (étude BO21223/GALLIUM)



- Patients atteints d'un LNHi en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab recevant Gazyvaro plus bendamustine, suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien chez certains patients versus bendamustine seule (étude GAO4753g/GADOLIN).

Les incidences présentées dans le tableau 7 (tout grade et grade 3 à 5) correspondent à l'incidence la plus élevée rapportée dans l'une des trois études pour cet effet indésirable.

Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

#### Tableau résumé des effets indésirables

**Tableau 7 Résumé des effets indésirables rapportés chez les patients<sup>#</sup> recevant Gazyvaro + chimiothérapie\***

Système classe-organe Fréquence	Tout grade Gazyvaro+ chimiothérapie* (LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien (LNHi)	Grade 3 à 5 <sup>†</sup> Gazyvaro+ chimiothérapie* (LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien (LNHi)
<b>Infections and infestations</b>		
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, sinusite <sup>§</sup> , infection urinaire, pneumonie <sup>§</sup> , zona <sup>§</sup> , rhinopharyngite	
Fréquent	Herpès buccal, rhinite, pharyngite, infection pulmonaire, grippe	Infection urinaire, pneumonie, infection pulmonaire, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, zona
Peu fréquent	Réactivation d'hépatite B	Rhinopharyngite, rhinite, grippe, herpès buccal
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)</b>		
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire	Carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Très fréquent	Neutropénie <sup>§</sup> , thrombopénie, anémie, leucopénie	Neutropénie, thrombopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile	Anémie, leucopénie, neutropénie fébrile
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée <sup>##</sup>	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie, hypokaliémie	Syndrome de lyse tumorale, hypokaliémie
Peu fréquent		Hyperuricémie
<b>Affections psychiatriques</b>		
Très fréquent	Insomnie	
Fréquent	Dépression, anxiété	
Peu fréquent		Insomnie, dépression, anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>		
Très fréquent	Céphalées	
Peu fréquent		Céphalées
Indéterminée	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	
<b>Affections cardiaques</b>		
Fréquent	Fibrillation auriculaire	Fibrillation auriculaire
<b>Affections vasculaires</b>		

<b>Système classe-organe</b> <b>Fréquence</b>	<b>Tout grade</b> <b>Gazyvaro+ chimiothérapie*</b> <b>(LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro</b> <b>en traitement d'entretien (LNHi)</b>	<b>Grade 3 à 5<sup>†</sup></b> <b>Gazyvaro+ chimiothérapie*</b> <b>(LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro</b> <b>en traitement d'entretien (LNHi)</b>
Fréquent	Hypertension	Hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Très fréquent	Toux <sup>§</sup>	
Fréquent	Congestion nasale, rhinorrhée, douleur oropharyngée	
Peu fréquent		Toux, douleur oropharyngée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Très fréquent	Diarrhée, constipation <sup>§</sup>	
Fréquent	Dyspepsie, hémorroïdes, perforation gastro-intestinale	Diarrhée
Peu fréquent		Constipation, hémorroïdes
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Très fréquent	Alopécie, prurit	
Fréquent	Eczéma	
Peu fréquent		Prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Très fréquent	Arthralgie <sup>§</sup> , douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités	
Fréquent	Douleurs thoraciques musculo- squelettiques, douleurs osseuses	Douleurs dans les extrémités
Peu fréquent		Arthralgie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo- squelettiques, douleurs osseuses
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Fréquent	Dysurie, incontinence urinaire	
Peu fréquent		Dysurie, incontinence urinaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Très fréquent	Fièvre, asthénie, fatigue	
Fréquent	Douleurs thoraciques	Fièvre, asthénie, fatigue
Peu fréquent		Douleurs thoraciques
<b>Investigations</b>		
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, prise de poids	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion

Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études BO21004 / patients atteints de LLC non précédemment traités, BO21223 / patients atteints de LNHi avancé non précédemment traités et GAO4753g / patients atteints de LNHi réfractaires au rituximab)

## Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), incluant des cas fatals, a été rapportée dans des études cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez des patients recevant Gazyvaro (voir rubrique 4.4)

<sup>†</sup> Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec une différence  $\geq 2$  % entre les bras de traitement

\* Chimiothérapie : chlorambucil dans la LLC ; bendamustine, CHOP, CVP dans le LNHi, incluant le LF

<sup>§</sup> observé également au cours du traitement d'entretien avec une incidence plus élevée d'au moins 2 % dans le bras Gazyvaro (BO21223)

Le profil d'effets indésirables chez les patients atteints de LF a été cohérent avec celui de la population générale atteinte de LNHi dans les deux études.

#### Description de certains effets indésirables

Les incidences présentées dans les sections suivantes, lorsqu'elles concernent le LNHi, correspondent à l'incidence de cet effet indésirable la plus élevée rapportée dans l'une ou l'autre des études pivots (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

L'étude MO40597 a été conçue pour caractériser le profil de sécurité d'emploi des perfusions de courte durée (environ 90 minutes), à partir du Cycle 2, chez les patients atteints de LF non précédemment traité (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

#### Réactions liées à la perfusion

Les symptômes les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$ ) associés aux réactions liées à la perfusion ont été les suivants : nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, étourdissements, fatigue, frissons, fièvre, hypotension, bouffées vasomotrices, hypertension, tachycardie, dyspnée, et gêne thoracique. Des symptômes respiratoires tels que bronchospasme, irritation du larynx et de la gorge, sifflement respiratoire, œdème laryngé et des symptômes cardiaques tels que fibrillation auriculaire, ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### *Leucémie lymphoïde chronique*

L'incidence des réactions liées à la perfusion était plus élevée dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil par rapport à celle observée dans le groupe rituximab plus chlorambucil. L'incidence des réactions liées à la perfusion a été de 66 % lors de la perfusion des 1 000 premiers mg de Gazyvaro (20 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 à 4). Dans l'ensemble, 7 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion conduisant à l'arrêt de Gazyvaro. L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions ultérieures a été de 3 % lors de la deuxième dose de 1 000 mg et de 1 % par la suite. Aucune réaction liée à la perfusion de grade 3 à 5 n'a été rapportée après la perfusion des 1 000 premiers mg du cycle 1.

Chez les patients ayant bénéficié des mesures recommandées pour la prévention des réactions liées à la perfusion décrites à la rubrique 4.2, une diminution de l'incidence des réactions liées à la perfusion tous grades confondus a été observée. Les taux de réactions liées à la perfusion de grade 3 à 4 (survenant chez un nombre relativement faible de patients) ont été similaires avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation du risque.

#### *Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire*

Des réactions liées à la perfusion de grade 3 à 4 sont survenues chez 12 % des patients. Au cours du cycle 1, l'incidence globale des réactions liées à la perfusion a été plus élevée chez les patients recevant Gazyvaro plus chimiothérapie par rapport aux patients du bras comparateur. Chez les patients recevant Gazyvaro plus chimiothérapie, l'incidence des réactions liées à la perfusion a été la plus élevée à J1 et elle a diminué progressivement lors des perfusions suivantes. Cette tendance à la baisse s'est poursuivie pendant le traitement d'entretien par Gazyvaro seul. Au-delà du cycle 1, l'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions suivantes a été comparable entre les deux bras. Dans l'ensemble, 4 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion entraînant l'arrêt de Gazyvaro.

#### *Perfusions de courte durée chez les patients atteints de lymphome folliculaire*

Dans l'étude MO40597 évaluant la sécurité d'emploi des perfusions de courte durée, une plus grande proportion de patients a présenté des réactions liées à la perfusion de tout grade au cycle 2 par rapport à la proportion de patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion après la perfusion à une vitesse standard au cycle 2 dans l'étude BO21223 (10/99 [10,1 %] contre 23/529 [4,3 %] respectivement ; réactions liées à la perfusion attribuées par l'investigateur à tout composant du traitement de l'étude). Aucun patient n'a présenté de réactions liées à la perfusion de grade  $\geq 3$  après la perfusion de courte durée au cycle 2 dans l'étude MO40597 ; 3/529 (0,6 %) ont présenté des réactions

liées à la perfusion de grade  $\geq 3$  au cycle 2 dans l'étude BO21223. Les symptômes et les signes des réactions liées à la perfusion étaient similaires dans les deux études.

Les réactions liées à la perfusion observées dans l'étude MO40597/GAZELLE sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 8 Etude MO40597/GAZELLE Perfusion de courte durée: Réactions liées à la perfusion<sup>a</sup> par Cycle (population évaluable pour la sécurité d'emploi)**

Grade CTCAE	C1 Total  (perfusion standard)	C1 <sup>b</sup> par jour				C2 <sup>c</sup>	C3	C4	C5	C6	C7	Sur l'ensemble des cycles d'induction
		Jour 1	Jour 2 <sup>d</sup>	Jour 8	Jour 15							
Tous Grades	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Grade $\geq 3$	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C=cycle; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;

<sup>a</sup> Réaction liée à la perfusion définie comme tout événement survenu pendant ou dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion du traitement de l'étude et jugé par l'investigateur comme étant lié à l'un des composants du traitement.

<sup>b</sup> Le C1 comprenait trois perfusions à la vitesse de perfusion standard, administrées à intervalles hebdomadaires.

<sup>c</sup> Les patients ont reçu une perfusion de courte durée à partir du C2. Le dénominateur à C2 et aux cycles suivants représente le nombre de patients ayant reçu une perfusion de courte durée à ce cycle.

<sup>d</sup> Patients traités par bendamustine au jour 2 du Cycle 1.

### Neutropénie et infections

#### *Leucémie lymphoïde chronique*

L'incidence des neutropénies a été plus élevée dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil (41 %) par rapport au groupe rituximab plus chlorambucil, la neutropénie se résolvant spontanément ou avec l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire. L'incidence des infections a été de 38 % dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil et de 37 % dans le groupe rituximab plus chlorambucil (des événements de grade 3 à 5 étant rapportés chez respectivement 12 % et 14 % des patients et des événements fatals chez < 1 % des patients dans les deux groupes de traitement). Des cas de neutropénie prolongée (2 % dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil et 4 % dans le groupe rituximab plus chlorambucil) et de neutropénie tardive (16 % dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil et 12 % dans le groupe rituximab plus chlorambucil) ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### *Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire*

Dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie, l'incidence des neutropénies de grade 1 à 4 (50%) a été plus élevée par rapport au bras comparateur, avec un risque accru au cours de la période d'induction. L'incidence de neutropénie prolongée et de neutropénie tardive a été respectivement de 3 % et 8 %. L'incidence des infections a été de 81% dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie (des événements de grade 3 à 5 étant rapportés chez 22% des patients et des événements fatals étant rapportés chez 3 % des patients).

Les patients ayant reçu une prophylaxie par G-CSF ont présenté un taux plus faible d'infections de grade 3 à 5 (voir rubrique 4.4).

### *Perfusions de courte durée chez les patients atteints de lymphome folliculaire*

Dans l'étude MO40597, évaluant la sécurité d'emploi de la perfusion de courte durée, la neutropénie a été signalée comme un événement indésirable survenu chez une proportion plus élevée de patients par rapport à l'étude BO21223 dans laquelle les patients ont reçu une perfusion de durée standard 69/113 [61,1%] contre 247/595 [41,5%], respectivement, tout au long de l'induction). La médiane et l'intervalle des valeurs de la numération des neutrophiles étaient similaires dans les deux études à chaque étape clé. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez une proportion similaire de patients dans les études MO40597 et BO21223 (6/113 [5,3%] contre 31/595 [5,2%], respectivement). Les infections ont été rapportées moins fréquemment dans l'étude MO40597 que dans l'étude BO21223 (45/113 [39,8%] contre 284/595 [47,7%], respectivement).

### Thrombopénie et événements hémorragiques

#### *Leucémie lymphoïde chronique*

L'incidence des thrombopénies a été plus élevée dans le groupe Gazyvaro plus chlorambucil que dans le groupe rituximab plus chlorambucil (16% versus 7%), notamment au cours du premier cycle. Quatre pour cent des patients traités par Gazyvaro plus chlorambucil ont présenté une thrombopénie aiguë (survenant au cours des 24 heures suivant la perfusion de Gazyvaro) (voir rubrique 4.4). L'incidence globale des événements hémorragiques a été similaire dans le groupe traité par Gazyvaro et dans le groupe traité par le rituximab. Les nombres d'événements hémorragiques fatals ont été équilibrés entre les groupes de traitement ; en revanche, tous les événements chez les patients traités par Gazyvaro ont été rapportés au cours du cycle 1. Aucun événement de thrombopénie de grade 5 n'a été rapporté. Il n'a pas été établi de relation claire entre la thrombopénie et les événements hémorragiques.

#### *Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire*

L'incidence des thrombopénies a été de 15 %. Les thrombopénies ont été plus fréquentes au cours du cycle 1 dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie. Les thrombopénies survenant pendant ou au cours des 24 heures suivant la fin de la perfusion (thrombopénies aiguës) ont été plus fréquentes chez les patients du bras Gazyvaro plus chimiothérapie que dans le bras comparateur. L'incidence des événements hémorragiques a été similaire dans tous les bras de traitement. Des événements hémorragiques et des événements hémorragiques de grade 3 à 5 sont survenus chez respectivement 12 % et 4 % des patients. Des événements hémorragiques fatals se sont produits chez moins de 1 % des patients ; aucun n'est survenu au cours du cycle 1.

### *Perfusions de courte durée chez les patients atteints de lymphome folliculaire*

Dans l'étude MO40597, évaluant la sécurité d'emploi des perfusions de courte durée, la thrombocytopénie a été signalée comme un événement indésirable dans une proportion plus élevée de patients par rapport à l'étude BO21223 dans laquelle les patients ont reçu une perfusion de durée standard (21/113 [28,6%] contre 63/595 [10,6%], respectivement, tout au long de l'induction). La médiane et l'intervalle des valeurs de la numération plaquettaire étaient similaires dans les deux études à chaque étape clé. Aucun événement de thrombocytopénie rapporté dans l'étude MO40597 n'a été associé à des saignements.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

### *Leucémie lymphoïde chronique*

Dans l'étude pivot BO21004/CLL11, 46 % (156 sur 336) des patients traités par Gazyvaro plus chlorambucil étaient âgés de 75 ans ou plus (l'âge médian était de 74 ans). Ces patients ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables d'issue fatale que les patients âgés < 75 ans.

### *Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire*

Dans les études pivots (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dans le LNHi, les patients âgés de 65 ans ou plus ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou le décès que les patients de moins de 65 ans.

### Insuffisance rénale

#### *Leucémie lymphoïde chronique*

Dans l'étude pivot BO21004/CLL11, 27 % (90 sur 336) des patients traités par Gazyvaro plus chlorambucil présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr < 50 ml/min). Ces patients ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables d'issue fatale que les patients avec une ClCr ≥ 50 ml/min (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Les patients avec une ClCr < 30 ml/min ont été exclus de l'étude (voir rubrique 5.1).

#### *Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire*

Dans les études pivots (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dans le LNHi, respectivement 5 % (35 sur 698) et 7 % (14 sur 204) de patients traités par Gazyvaro présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr < 50 ml/min). Ces patients ont présenté plus d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade 3 à 5 et d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement (uniquement les patients de l'étude BO21223) que les patients avec une ClCr ≥ 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les patients avec une ClCr < 40 ml/min ont été exclus des études (voir rubrique 5.1).

### Informations de sécurité supplémentaires issues des études cliniques

#### *Aggravation de pathologies cardiaques préexistantes*

Des cas d'arythmie (telles que fibrillation auriculaire et tachyarythmie), un angor, un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque ont été observés sous traitement par Gazyvaro (voir rubrique 4.4). Ces événements peuvent se produire dans le contexte d'une réaction liée à la perfusion et peuvent être fatals.

#### *Anomalies biologiques*

Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatases alcalines) a été observée peu de temps après la première perfusion de Gazyvaro.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune expérience de surdosage dans les études cliniques chez l'Homme. Dans les études cliniques de Gazyvaro, des doses comprises entre 50 mg et 2 000 mg par perfusion ont été administrées. L'incidence et l'intensité des effets indésirables rapportés au cours de ces études n'ont pas été dose-dépendantes.

La perfusion doit être interrompue immédiatement ou la dose réduite chez les patients présentant un surdosage et ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine et du risque accru d'infections devra être envisagée pendant la période de déplétion en lymphocytes B.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC15

#### Mécanisme d'action

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé de type II, modifié par glyco-ingénierie, appartenant à la sous-classe des IgG1. Il cible spécifiquement la boucle extracellulaire de l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, malins et non malins, mais absent de la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes normaux et des autres tissus normaux. La glyco-ingénierie du fragment Fc de l'obinutuzumab se traduit par une affinité plus élevée pour les récepteurs FcγRIII à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes, par rapport aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie.

Dans les études non cliniques, l'obinutuzumab induit une mort cellulaire directe et intervient dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et dans la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) par le recrutement de cellules immunitaires effectrices présentant les récepteurs FcγRIII. De plus, in vivo l'obinutuzumab intervient dans une faible mesure dans la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Comparativement aux anticorps de type I à dose équivalente, l'obinutuzumab, anticorps de type II, entraîne une induction plus prononcée de la mort cellulaire directe et une induction concomitante moins prononcée de la CDC. L'obinutuzumab, anticorps modifié par glyco-ingénierie, est caractérisé par une ADCP et une ADCC renforcées comparativement aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie à dose équivalente. Dans des modèles animaux, l'obinutuzumab entraîne une déplétion en lymphocytes B et une efficacité antitumorale très marquées.

Dans l'étude clinique pivot conduite chez des patients atteints de LLC (BO21004/CLL11), 91 % (40 sur 44) des patients évaluable traités par Gazyvaro présentaient une déplétion en lymphocytes B (définie par un nombre de lymphocytes B CD19+ < 0,07 x 10<sup>9</sup>/l) à la fin de la période de traitement, déplétion qui s'est maintenue au cours des 6 premiers mois du suivi. La reconstitution lymphocytaire B a été observée au terme d'un suivi compris entre 12 et 18 mois chez 35 % (14 sur 40) des patients sans progression de la maladie et chez 13 % (5 sur 40) des patients avec une progression de la maladie.

Dans l'étude clinique pivot conduite chez des patients atteints de LNHi (GAO4753g/GADOLIN), 97% (171 sur 176) des patients évaluable traités par Gazyvaro présentaient une déplétion en lymphocytes B à la fin de la période de traitement, déplétion qui s'est maintenue chez 97% (61 sur 63) des patients pendant plus de 6 mois suivant l'administration de la dernière dose. La reconstitution lymphocytaire B a été observée au terme d'un suivi compris entre 12 et 18 mois chez 11% (5 sur 46) des patients évaluable.

## Efficacité et sécurité cliniques

### Leucémie lymphoïde chronique

Une étude clinique de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, en deux étapes et à trois bras (BO21004/CLL11), évaluant l'efficacité et la tolérance de Gazyvaro plus chlorambucil (G-Clb) vs rituximab plus chlorambucil (R-Clb) ou chlorambucil (Clb) seul, a été conduite chez des patients atteints de LLC non préalablement traitée présentant des comorbidités.

Avant l'inclusion, les patients devaient avoir une LLC CD20+ documentée et l'un ou les deux critères suivants de comorbidité : score de comorbidité CIRS > 6 ou diminution de la fonction rénale évaluée par une ClCr < 70 ml/min. Les patients avec une fonction hépatique altérée (résultats du bilan hépatique selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute de grade 3 (ASAT, ALAT > 5 x LSN pendant > 2 semaines ; bilirubine > 3 x LSN)) et une fonction rénale altérée (ClCr < 30 ml/min) ont été exclus. Les patients avec un score de 4 selon la définition de l'indice CIRS pour au moins un organe/système, à l'exception du Système classe-organe yeux, oreilles, nez, gorge et larynx, ont été exclus.

Au total, 781 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/2/1 pour recevoir Gazyvaro plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil ou chlorambucil seul. L'étape 1a a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au chlorambucil seul chez 356 patients et l'étape 2 a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au rituximab plus chlorambucil chez 663 patients.

Chez la plupart des patients, Gazyvaro a été administré par voie intraveineuse sous forme d'une dose initiale de 1 000 mg, administrée à J1, J8 et J15 du premier cycle de traitement. Afin de réduire le taux des réactions liées à la perfusion chez les patients, le protocole de l'étude clinique a été amendé et 140 patients ont reçu la première dose de Gazyvaro administrée sur 2 jours (J1 [100 mg] et J2 [900 mg]) (voir rubriques 4.2 et 4.4). Lors de chaque cycle de traitement ultérieur (cycles 2 à 6), les patients ont reçu Gazyvaro 1 000 mg à J1 uniquement. Le chlorambucil a été administré par voie orale à raison de 0,5 mg/kg de poids corporel à J1 et J15 de tous les cycles de traitement (1 à 6).

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. La majorité des patients étaient caucasiens (95 %) et de sexe masculin (61 %). L'âge médian était de 73 ans, 44 % étant âgés de 75 ans ou plus. A l'inclusion, 22 % des patients avaient un stade Binet A, 42 % un stade Binet B et 36 % un stade Binet C.

Le score de comorbidité médian était de 8 et 76 % des patients inclus avaient un score de comorbidité supérieur à 6. La ClCr estimée médiane était de 62 ml/min et 66 % des patients avaient une ClCr < 70 ml/min. Quarante-deux pour cent des patients inclus avaient à la fois une ClCr < 70 ml/min et un score de comorbidité > 6. Trente-quatre pour cent des patients ont été inclus sur le seul score de comorbidité et 23 % des patients sur la seule altération de la fonction rénale.

Les comorbidités les plus fréquemment rapportées (en utilisant une valeur seuil de 30 % ou plus) relevaient des classes de systèmes d'organes MedDRA suivantes : affections vasculaires (73 %), affections cardiaques (46 %), affections gastro-intestinales (38 %), troubles du métabolisme et de la nutrition (40 %), affections du rein et des voies urinaires (38 %), affections musculo-squelettiques et systémiques (33 %).

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC non préalablement traitée sont résumés dans le tableau 9. Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) sont présentées en figures 1-4.



**Tableau 9 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude BO21004/CLL11**

	Etape 1a		Etape 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	Durée de suivi médiane de 22,8 mois <sup>g</sup>		Durée de suivi médiane de 18,7 mois <sup>g</sup>	
<b>Critère d'évaluation principal</b>				
<b>SSP évaluée par l'investigateur (SSP-INV)<sup>a</sup></b>				
Nombre de patients (%) avec un événement	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,18 [0,13 ; 0,24]		0,39 [0,31 ; 0,49]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Principaux critères d'évaluation secondaires</b>				
<b>SSP évaluée par l'IRC (SSP-IRC)<sup>a</sup></b>				
Nombre de patients (%) avec un événement	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,19 [0,14 ; 0,27]		0,42 [0,33 ; 0,54]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Taux de réponse à la fin du traitement</b>				
Nb. de patients inclus dans l'analyse	118	238	329	333
Répondeurs (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-répondeurs (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Différence du taux de réponse (IC à 95 %)	45,95 [35,6 ; 56,3]		13,33 [6,4 ; 20,3]	
Valeur de <i>p</i> (test du Chi <sup>2</sup> )	< 0,0001		0,0001	
Nb. de répondeurs complets <sup>c</sup> (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
<b>Rémission moléculaire à la fin du traitement<sup>d</sup></b>				
Nb. de patients inclus dans l'analyse	90	168	244	239
MRD négative <sup>e</sup> (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD positive <sup>f</sup> (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Différence des taux de MRD (IC à 95 %)	26,79 [19,5 ; 34,1]		23,06 [17,0 ; 29,1]	
<b>Survie sans événement</b>				
Nb. (%) de patients avec un événement	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,19 [0,14 ; 0,25]		0,43 [0,34 ; 0,54]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	

	Etape 1a		Etape 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	Durée de suivi médiane de 22,8 mois <sup>g</sup>		Durée de suivi médiane de 18,7 mois <sup>g</sup>	
<b>Délai avant un nouveau traitement antileucémique</b>				
Nb. (%) de patients avec un événement	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5%)
Délai médian avant l'événement (mois)	14,8	NA	30,8	NA
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,24 [0,16 ; 0,35]		0,59 [0,42 ; 0,82]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0018	
<b>Survie globale</b>				
Nb. (%) de patients avec un événement	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Délai médian avant l'événement (mois)	66,7	NA	73,1	NA
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié <sup>b</sup> )	0,0196		0,0245	

IRC (Independent Review Committee) : comité de revue indépendant ; SSP : survie sans progression ; IC : intervalle de confiance ; MRD (Minimal Residual Disease) : maladie résiduelle minimale, NA = non atteint

<sup>a</sup> Définie comme le temps entre la randomisation et la première survenue d'une progression, d'une rechute ou du décès toutes causes confondues, selon l'évaluation de l'investigateur

<sup>b</sup> stratifié en fonction du stade Binet à l'inclusion

<sup>c</sup> Inclut 11 patients du bras G-Clb avec une réponse complète mais une reconstitution médullaire incomplète

<sup>d</sup> Sang et moelle osseuse combinés

<sup>e</sup> Négativité de la MRD définie comme un résultat < 0,0001

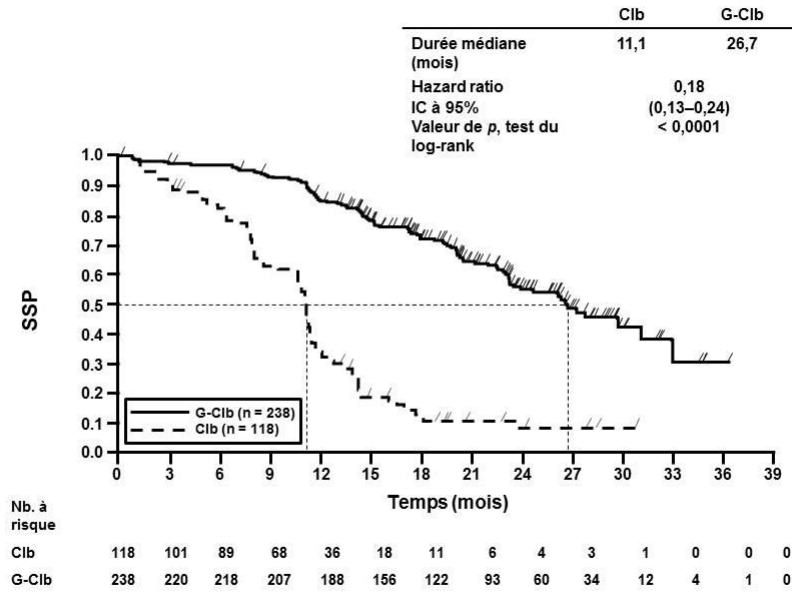
<sup>f</sup> Inclut des patients avec MRD positive et des patients ayant présenté une progression de la maladie ou décédés avant la fin du traitement

<sup>g</sup> La durée médiane de suivi pour les données de survie globale (SG) correspond respectivement à une durée médiane de suivi de 62,5 mois pour l'étape 1a et de 59,4 mois pour l'étape 2.

### Résultats des analyses en sous-groupes

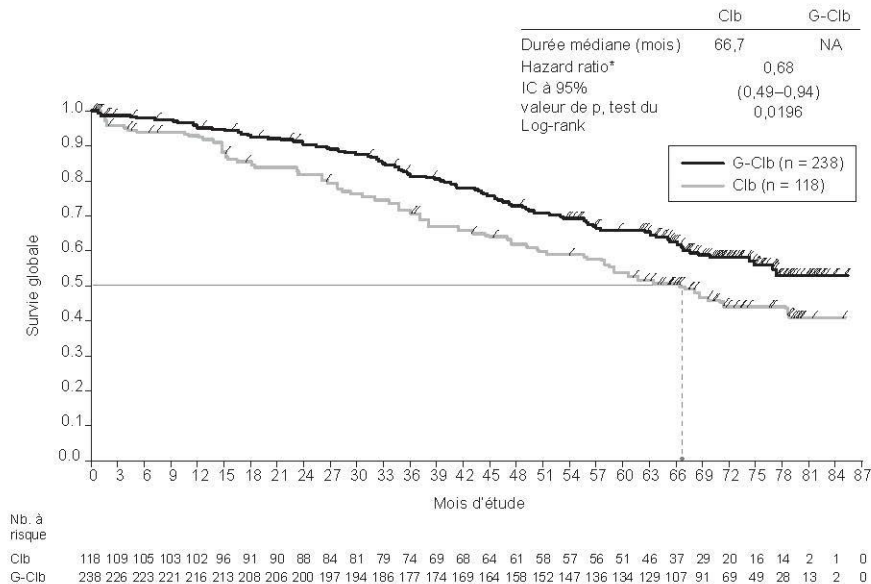
Les résultats de l'analyse en sous-groupes de la survie sans progression (SSP ; sous-groupes selon le sexe, l'âge, le stade Binet, la ClCr, le score CIRS, le taux de bêta2-microglobuline, le statut IGVH, les anomalies chromosomiques, le nombre de lymphocytes à l'inclusion) ont été cohérents avec les résultats observés dans la population générale en intention de traiter. Le risque de progression de la maladie ou de mortalité a été plus faible dans le bras G-Clb vs le bras R-Clb et le bras Clb pour tous les sous-groupes, à l'exception du sous-groupe de patients présentant une délétion 17p. Dans ce petit sous-groupe de patients présentant une délétion 17p, seule une tendance positive a été observée en comparaison au bras Clb (HR = 0,42, *p* = 0,0892) ; aucun bénéfice n'a été observé en comparaison au bras R-Clb. Pour les sous-groupes, la réduction du risque de progression de la maladie ou du décès est comprise entre 92% et 58% pour G-Clb versus Clb et entre 72% et 29% pour G-Clb versus R-Clb.

**Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'étape 1a chez les patients atteints de LLC (étude BO21004/CLL11)**



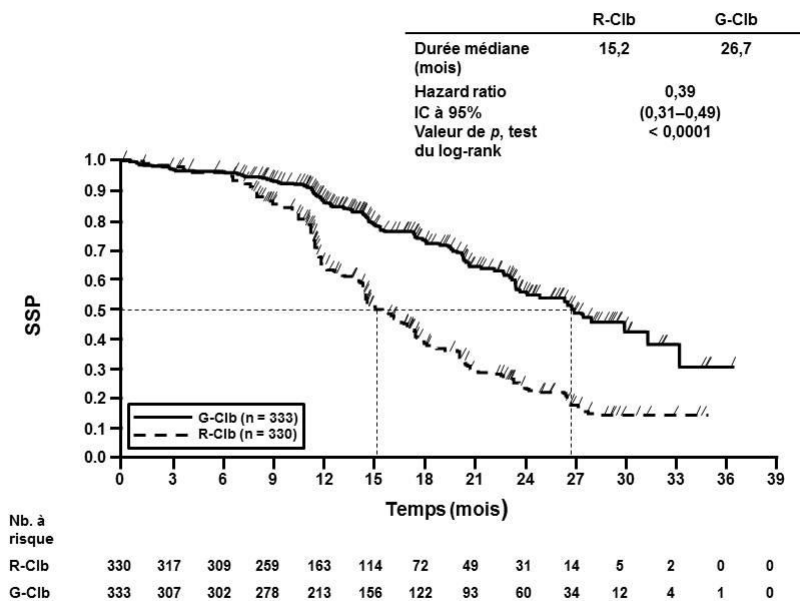
IC, intervalle de confiance ; SSP, survie sans progression

**Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SG lors de l'étape 1a chez les patients atteints de LLC (étude BO21004/CLL11)**



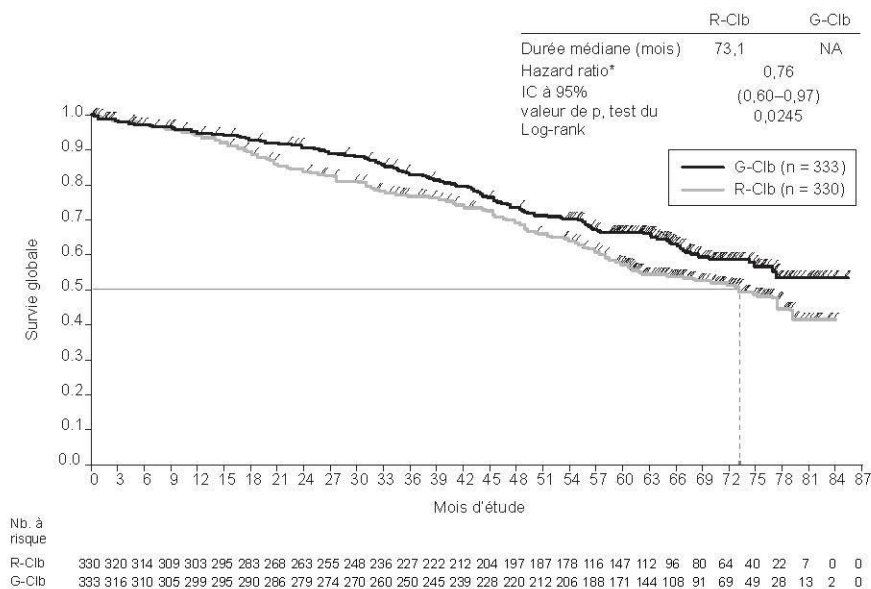
IC, intervalle de confiance; NA, non atteinte  
\*Stratifié par stade Binet à l'inclusion

**Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'étape 2 chez les patients atteints de LLC (étude BO21004/CLL11)**



IC, intervalle de confiance ; SSP, survie sans progression

**Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SG lors de l'étape 2 chez les patients atteints de LLC (étude BO21004/CLL11)**



IC, intervalle de confiance; NA, non atteinte  
\*Stratifié par stade Binet à l'inclusion

## *Qualité de vie*

Dans les questionnaires QLQC30 et QLQ-CLL-16 renseignés au cours de la période de traitement, aucune différence substantielle n'a été observée pour chacune des sous-échelles. Les données obtenues au cours du suivi, notamment pour le bras chlorambucil seul, sont limitées. Toutefois, aucune différence notable de qualité de vie au cours du suivi n'a été identifiée à ce jour.

Les évaluations de la qualité de vie, portant spécifiquement sur la fatigue tout au long de la période de traitement, ne montrent aucune différence statistiquement significative, suggérant que l'ajout de Gazyvaro au traitement par chlorambucil n'augmente pas la fatigue ressentie par les patients.

## *Lymphome folliculaire*

### *Lymphome folliculaire non précédemment traité (étude BO21223/GALLIUM)*

Dans une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (BO21223/GALLIUM), 1202 patients atteints d'un LF avancé de grade 1 à 3a (forte masse tumorale de stade II, stade III/IV) non précédemment traités ont été évalués. Les patients atteints de LF de grade 3b n'étaient pas inclus dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir soit Gazyvaro (n = 601 patients) soit rituximab (n = 601 patients) en association à une chimiothérapie (bendamustine, CHOP ou CVP), suivi de Gazyvaro ou de rituximab en traitement d'entretien chez les patients en réponse complète ou partielle.

Gazyvaro a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 1 000 mg à J1, J8 et J15 du cycle 1 et à J1 des cycles suivants. Au total, 6 cycles de Gazyvaro (tous les 28 jours) ont été administrés en association à 6 cycles de bendamustine et au total 8 cycles de Gazyvaro (tous les 21 jours) ont été administrés en association à 6 cycles de CHOP ou à 8 cycles de CVP. Gazyvaro a été administré avant la chimiothérapie. La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse à J1 et J2 lors de tous les cycles de traitement (cycles 1 à 6) à la posologie de 90 mg/m<sup>2</sup>/jour en association à Gazyvaro. Le CHOP et le CVP ont été administrés à une posologie standard. Après les 6 ou 8 cycles en association à la chimiothérapie, les patients répondeurs ont reçu Gazyvaro en traitement d'entretien tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion de la population de patients étaient bien équilibrées entre les bras de traitement ; l'âge médian était de 59 ans, 81 % des patients étaient caucasiens, 53 % étaient de sexe féminin, 79 % avait un score FLIPI  $\geq 2$  et 7 % avaient une maladie de stade II (avec forte masse tumorale), 35 % une maladie de stade III et 57 % une maladie de stade IV, 44 % avaient une forte masse tumorale (> 7 cm), 34 % avaient au moins un symptôme B à l'inclusion et 97 % avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 à l'inclusion. Cinquante-sept pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie par bendamustine, 33 % par CHOP et 10 % par CVP.

Les résultats d'efficacité pour les patients atteints de LF non précédemment traités sont résumés dans le tableau 10. Les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) sont présentées en Figure 5.

**Tableau 10 Résumé des résultats d'efficacité chez les patients atteints de LF non préalablement traités de l'étude BO21223/ GALLIUM**

	<b>Rituximab + chimiothérapie suivi de rituximab en traitement d'entretien N = 601</b>	<b>Gazyvaro + chimiothérapie suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien N = 601</b>
--	--	--

<b>Critère d'évaluation principal</b>		
<b>SSP évaluée par l'investigateur<sup>s</sup> (SSP-INV) analyse principale</b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [IC à 95 %]	0,66 [0,51, 0,85]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,0012	
Estimation de la SSP à 3 ans [%] [IC à 95 %]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
<b>SSP-INV analyse finale<sup>ss</sup></b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	244 (40,6%)	206 (34,3%)
HR [IC à 95 %]	0,77 [0,64, 0,93]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,0055	
Estimation de la SSP à 3 ans [%] [IC à 95 %]	75,5 [71,8, 78,9]	82,4 [79,0, 85,3]
Estimation de la SSP à 7 ans [%] [IC à 95 %]	55,7 [51,3, 59,9]	63,4 [59,0, 67,4]
<b>Principaux critères d'évaluation</b>		
<b>SSP évaluée par l'IRC (SSP-IRC) analyse principale</b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [IC à 95 %]	0,71 [0,54, 0,93]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,0138	
<b>Délai avant un nouveau traitement anti-lymphome<sup>#</sup> analyse principale</b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [IC à 95 %]	0,68 [0,51, 0,91]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,0094	
<b>Survie globale<sup>#</sup> analyse principale</b>		
Nb. (%) de patients avec un événement	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
HR [IC à 95 %]	0,75 [0,49, 1,17] <sup>†</sup>	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,21 <sup>†</sup>	
<b>Survie globale analyse finale<sup>ss</sup></b>		
Nb. (%) de patients avec un événement	86 (14,3%)	76 (12,6%)
HR [IC à 95 %]	0,86 [0,63, 1,18]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	0,36	

	<b>Rituximab + chimiothérapie suivi de rituximab en traitement d'entretien N = 601</b>	<b>Gazyvaro + chimiothérapie suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien N = 601</b>
<b>Taux de réponse globale** à la fin du traitement d'induction‡ (évalué par l'INV, CT) #</b> <b>analyse principale</b>		
Répondeurs (%) (RC, RP)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Différence du taux de réponse (%) [IC à 95 %]	1,7 % [-2,1 %, 5,5 %]	
Valeur de <i>p</i> (test de Cochran-Mantel- Haenszel)	0,33	
Réponse complète (RC)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Réponse partielle (RP)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

IRC (Independent Review Committee) : comité de revue indépendant ; SSP : survie sans progression ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance

\* Les facteurs de stratification étaient le protocole de chimiothérapie, le groupe de risque FLIPI pour le lymphome folliculaire, la zone géographique

§ Seuil de significativité pour cette analyse intermédiaire/ analyse principale de l'efficacité : 0,012, date de clôture des données 31 janvier 2016, durée de suivi médiane de 34/35 mois

§§ Analyse finale, date de clôture des données 30 juillet 2021, durée de suivi médiane de 94 mois

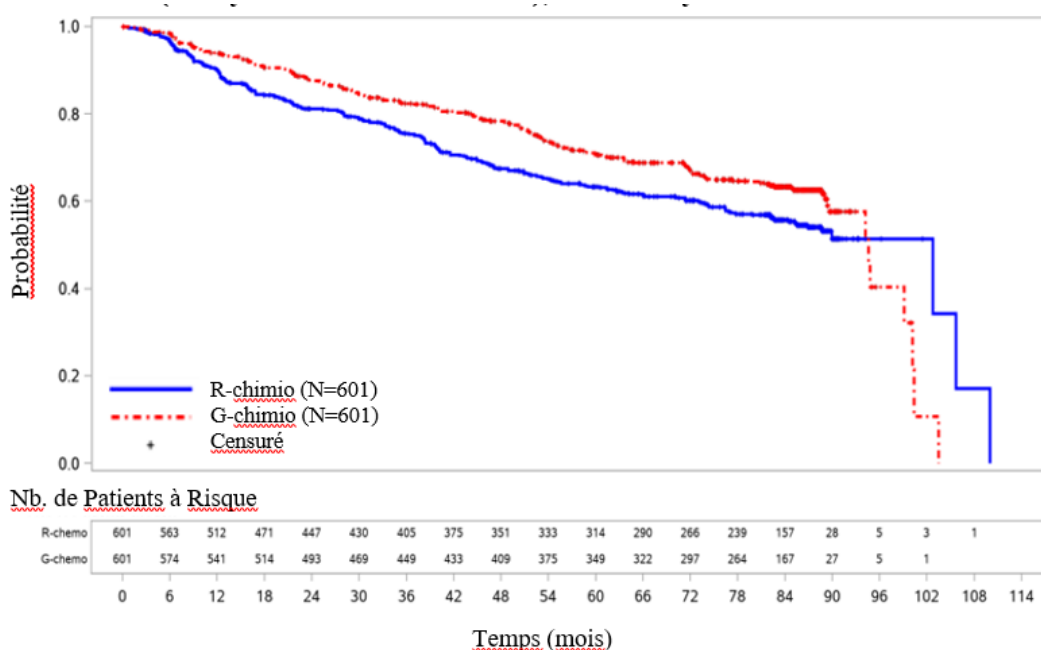
¶ Données pas encore matures. La médiane n'était pas atteinte au moment de l'analyse

# résultats non ajustés sur la multiplicité des tests

\*\*Évalué selon les critères de Cheson 2007 modifiés

‡ Fin du traitement d'induction = fin de la phase d'induction, n'inclut pas le traitement d'entretien en monothérapie

**Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'INV chez les patients atteints de LF non précédemment traités (étude BO21223/GALLIUM), analyse finale\***



R-Chimio: Rituximab plus chimiothérapie, G-Chimio: Gazyvaro plus chimiothérapie, HR: hazard ratio, IC: intervalle de confiance

\*Analyse finale, date de clôture des données 30 juillet 2021, durée de suivi médiane de 94 mois

### *Résultats des analyses en sous-groupes*

Les résultats des analyses en sous-groupes (non ajustés sur la multiplicité des tests) étaient généralement cohérents avec les résultats obtenus dans la population atteinte de LF, ce qui confirme la robustesse du résultat global (analyse principale, date de clôture des données 31 Janvier 2016). Les sous-groupes évalués étaient les suivants : IPI, FLIPI, forte masse tumorale, symptômes B à l'inclusion, stade Ann Arbor et score ECOG à l'inclusion. Aucune différence n'a été observée entre Gazyvaro plus chimiothérapie et rituximab plus chimiothérapie chez les patients ayant un score FLIPI de 0 à 1 (faible risque) (SSP évaluée par l'INV, HR 1,17 (IC à 95% 0,63 ; 2,19), 40 événements de SSP). Ce sous-groupe représentait 21% de la population LF en ITT (253/1202) et a présenté 16,3% des événements de SSP (40/245). De plus, les résultats des analyses en sous-groupes exploratoires de la SSP en fonction du type de chimiothérapie (bendamustine, CHOP et CVP) étaient cohérents avec les résultats observés dans la population recevant Gazyvaro plus chimiothérapie. Les HR observés par sous-groupe de chimiothérapie étaient les suivants : CHOP (n=398) : HR 0,77 (IC à 95 % : 0,50, 1,20), CVP (n=118) : HR 0,63 (IC à 95 % : 0,32, 1,21) et bendamustine (n=686) : HR 0,61 (IC à 95 % : 0,43, 0,86).

### *Qualité de vie*

Sur la base du questionnaire FACT-Lym recueilli au cours des phases de traitement et de suivi, les patients des deux bras de traitement ont présenté des améliorations cliniquement significatives des symptômes associés au lymphome, définies par une augmentation d'au moins 3 points du score de la sous-échelle Lymphome par rapport à l'inclusion, une augmentation d'au moins 6 points du score FACT Lym TOI par rapport à l'inclusion et une augmentation d'au moins 7 points du score total FACT Lym par rapport à l'inclusion. Les scores d'utilité EQ-5D étaient similaires à l'inclusion, au cours du traitement et au cours du suivi. Aucune différence significative n'a été observée entre les bras aux mesures de l'HRQOL ou de l'état de santé.

En raison du design en ouvert de l'étude, les résultats de qualité de vie rapportés par le patient doivent être interprétés avec prudence.

### *Patients atteints de lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab (étude GAO4753g/GADOLIN).*

Dans une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (GAO4753g/GADOLIN), 396 patients atteints de LNHi en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant rituximab (en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'induction ou d'entretien) ont été évalués. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir soit bendamustine (B) seule (n = 202) soit Gazyvaro en association à la bendamustine (G+B) (n = 194) pendant 6 cycles de 28 jours chacun. Les patients du groupe G+B ne présentant pas de progression de la maladie (c'est-à-dire les patients avec une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une stabilisation de la maladie (SD)) à la fin de la période d'induction ont continué à recevoir Gazyvaro en traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. Les patients ont été stratifiés en fonction de la région, du sous-type de LNHi (folliculaire vs non folliculaire), du type de statut réfractaire au rituximab (réfractaire au traitement antérieur soit par rituximab en monothérapie soit par rituximab en association à une chimiothérapie) et du nombre de traitements antérieurs ( $\leq 2$  vs  $> 2$ ).

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement (âge médian 63 ans, la majorité des patients étaient caucasiens [88 %] et de sexe masculin [58 %]). La majorité des patients avaient un lymphome folliculaire (81 %). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 3 ans et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (entre 1 et 10) ; 44 % des patients avaient reçu 1 traitement antérieur et 34 % des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs.



Gazyvaro a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 1 000 mg à J1, J8 et J15 du cycle 1, à J1 des cycles 2 à 6 et chez les patients sans progression de la maladie, une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse à J1 et J2 lors de tous les cycles de traitement (cycles 1 à 6) à la posologie de 90 mg/m<sup>2</sup>/jour en cas d'association à Gazyvaro ou de 120 mg/m<sup>2</sup>/jour lorsqu'administrée seule. Chez les patients traités par G+B, 79,4 % ont reçu les six cycles de traitement vs 66,7 % des patients du groupe B.

L'analyse principale basée sur l'évaluation du comité de revue indépendant (Independent Review Committee (IRC)) a montré une réduction statistiquement significative de 45 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients atteints de LNHi recevant G+B suivis de Gazyvaro en traitement d'entretien par rapport aux patients recevant la bendamustine seule. La réduction du risque de progression de la maladie ou de décès observée dans la population LNHi est amenée par le sous-groupe prépondérant de patients, ayant un LF.

La majorité des patients de l'étude GAO4753g avaient un LF (81,1 %). Les résultats d'efficacité de l'analyse principale dans la population atteinte de LF sont présentés dans le tableau 11 et les figures 6 et 8. 11,6 % des patients avaient un lymphome de la zone marginale (Marginal Zone Lymphoma (MZL)) et 7,1 % avaient un lymphome à petits lymphocytes (Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)). Dans la population de patients atteints de lymphome indolent autre que folliculaire, le Hazard Ratio de l'évaluation de la survie sans progression par l'IRC était de 0,94 [IC à 95% : 0,49, 1,90]. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée sur l'efficacité dans la population de patients atteinte de MZL et SLL.

Dans l'analyse finale, le temps d'observation médian était de 45,9 mois (intervalle : 0 - 100,9 mois) pour les patients atteints de LF dans le groupe B et de 57,3 mois (intervalle : 0,4 - 97,6 mois) pour les patients dans le groupe G+B, ce qui représente 25,6 mois supplémentaires et 35,2 mois supplémentaires de suivi médian respectivement dans le groupe B et dans le groupe G+B, depuis l'analyse principale. Seuls les critères évalués par l'Investigateur (INV) ont été rapportés dans l'analyse finale puisque les évaluations de l'IRC n'ont pas été poursuivies. Dans l'ensemble, les résultats de l'efficacité évaluée par l'investigateur sont cohérents avec ceux observés dans l'analyse principale. La survie globale (SG) chez les patients atteints de LF était stable avec un suivi plus long (voir figure 7) : le Hazard Ratio pour le risque de décès était de 0,71 (IC à 95 % : 0,51, 0,98).

**Tableau 11 Résumé des résultats d'efficacité de l'analyse principale chez les patients atteints de LF<sup>#</sup> de l'étude GAO4753g/GADOLIN**

	<b>Bendamustine N = 166</b>	<b>Gazyvaro + bendamustine suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien N = 155</b>
	<b>Durée de suivi médiane de 20 mois</b>	<b>Durée de suivi médiane de 22 mois</b>
<b><i>Critère d'évaluation principal dans la population LF</i></b>		
<b>SSP évaluée par l'IRC (SSP-IRC)</b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	90 (54,2 %)	54 (34,8%)
Délai médian avant l'événement (mois) (IC à 95 %)	13,8 (11,4, 16,2)	NA (22,5,-)
HR (IC à 95 %)	0,48 (0,34, 0,68)	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	< 0,0001	
<b><i>Critères d'évaluation secondaires</i></b>		
<b>SSP évaluée par l'investigateur (SSP-INV)</b>		
Nombre de patients (%) avec un événement	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Délai médian avant l'événement (mois) (IC à 95 %)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5,-)
HR (IC à 95 %)	0,48 (0,35, 0,67)	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié*)	< 0,0001	
<b>Meilleure réponse globale (évaluée par l'IRC)<sup>§</sup></b>		
Nb. de patients inclus dans l'analyse	161	153
Nb. de patients ayant une réponse (%) (RC/RP)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Différence du taux de réponse (IC à 95 %)	2,72 (-6,74, 12,18)	
Valeur de <i>p</i> (test de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142	
Nb. de patients ayant une réponse complète (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Nb. de patients ayant une réponse partielle (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Nb. de patients ayant une maladie stable (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
<b>Durée de la réponse (DR) (évaluée par l'IRC)</b>		
Nb. de patients inclus dans l'analyse	127	122
Nb. (%) de patients avec un événement	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Durée médiane (mois) de la DR (IC à 95 %)	11,9 (8,8, 13,6)	NA (25,4,-)
HR (IC à 95 %)	0,36 (0,24, 0,54)	

	<b>Bendamustine N = 166</b>	<b>Gazyvaro + bendamustine suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien N = 155</b>
	<b>Durée de suivi médiane de 20 mois</b>	<b>Durée de suivi médiane de 22 mois</b>
<b>Survie globale (données pas encore matures)</b>		
Nb. (%) de patients avec un événement	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	NA	NA
HR (IC à 95 %)	0,71 (0,43, 1,19)	
Valeur de p (test du log-rank, stratifié*)	0,1976	

IRC (Independent Review Committee) : comité de revue indépendant ; SSP : survie sans progression ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance

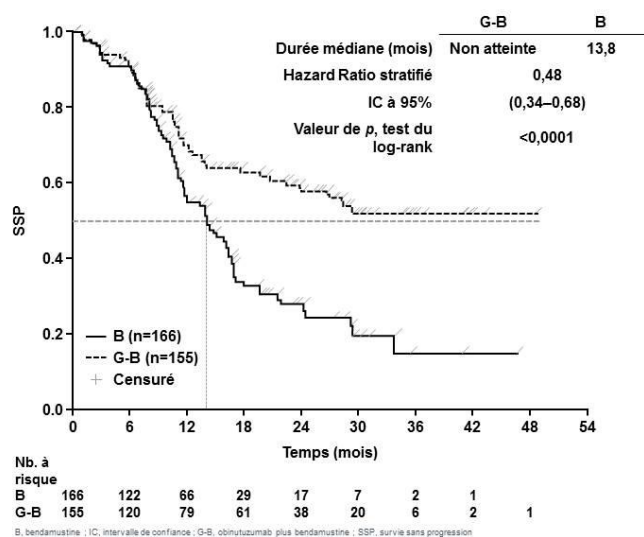
NA = non atteint

# Patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab

\* Les facteurs de stratification pour l'analyse était le type de statut réfractaire (réfractaire au rituximab en monothérapie vs rituximab + chimiothérapie) et les traitements antérieurs ( $\leq 2$  vs  $> 2$ ). Le type de lymphome, folliculaire vs non folliculaire, était aussi un facteur de stratification pour l'étude mais il n'est pas applicable dans cette analyse car elle ne concerne que le sous-groupe des patients atteints de LF.

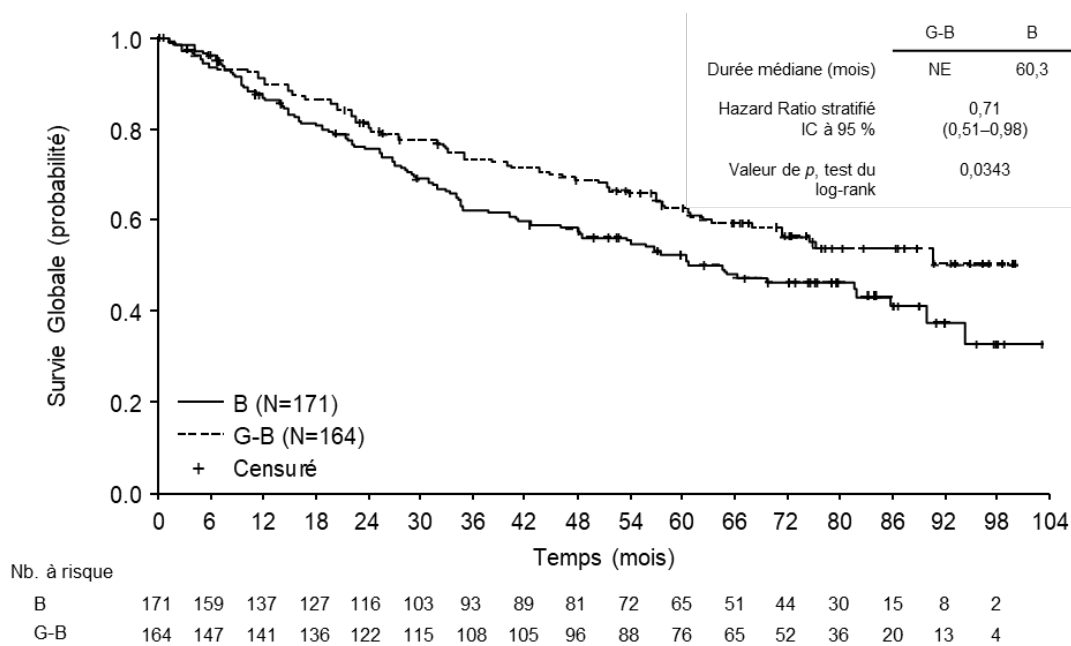
§ Meilleure réponse au cours des 12 mois suivant le début du traitement

**Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'IRC chez les patients atteints d'un LF# (étude GAO4753g/GADOLIN)**



# Patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab

**Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Globale de l'analyse finale chez les patients atteints d'un LF (étude GAO4753g/GADOLIN)**

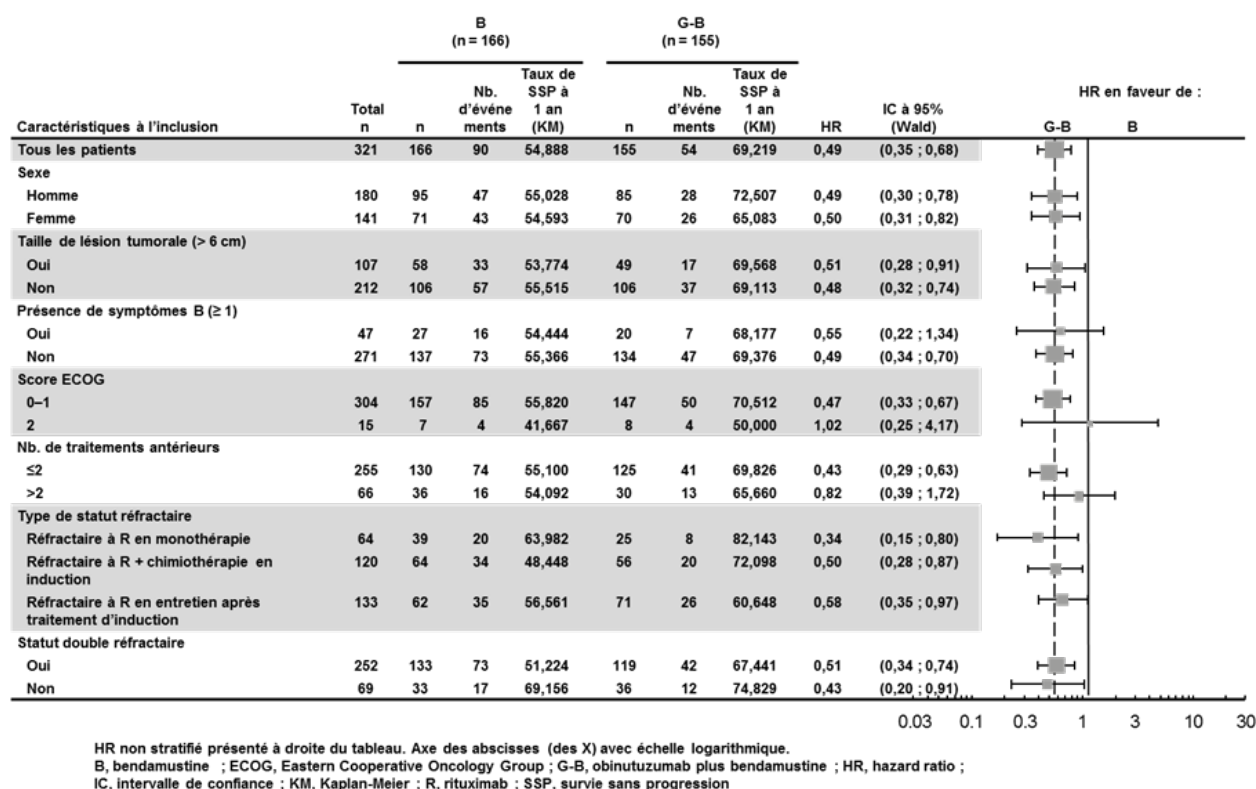


B, bendamustine; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; IC, intervalle de confiance; NE, non estimé

### Résultats des analyses en sous-groupes

Les résultats des analyses en sous-groupes ont en général été cohérents avec les résultats obtenus dans la population atteinte de LF, ce qui confirme la robustesse du résultat global.

**Figure 8 SSP évaluée par l'IRC par sous-groupe de patients atteints de LF\*# (étude GAO4753g/GADOLIN)**



\*Les analyses pré-spécifiées réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) ont été répétées dans la population atteinte de LF ; l'analyse en fonction du statut double réfractaire (c'est-à-dire, absence de réponse ou progression de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement par un protocole contenant un agent alkylant) était exploratoire.

# Patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab

### Étude MO40597 (GAZELLE) sur la perfusion de courte durée

La sécurité d'emploi d'une perfusion de courte durée (environ 90 minutes) d'obinutuzumab administrée en association avec une chimiothérapie CHOP, CVP ou bendamustine a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte, à un seul bras chez 113 patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé non précédemment traité (étude MO40597/GAZELLE).

Les patients ont reçu le premier cycle d'obinutuzumab à la vitesse de perfusion standard aux Jours 1, 8 et 15 du Cycle 1. Les patients qui n'ont pas présenté de réaction liée à la perfusion de grade  $\geq 3$  au cours du premier cycle ont reçu une perfusion de courte durée à partir du Cycle 2.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la proportion de patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion de grade  $\geq 3$  associée à la perfusion de courte durée au cours du cycle 2, parmi ceux qui avaient précédemment reçu 3 administrations d'obinutuzumab à la vitesse de perfusion standard au cours du Cycle 1 sans présenter de réaction liée à la perfusion de grade  $\geq 3$ .

Aucune réaction liée à la perfusion de grade  $\geq 3$  n'a été observée parmi les patients recevant la perfusion de courte durée au Cycle 2. Après le Cycle 2, un seul patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 (hypertension artérielle au Cycle 5). Voir la rubrique 4.8 Effets indésirables.

### Qualité de vie

En raison du design en ouvert de l'étude, les résultats de qualité de vie rapportés par le patient doivent être interprétés avec prudence. Sur la base du questionnaire FACT-Lym et de l'échelle EQ-5D recueillis au cours des périodes de traitement et de suivi, la qualité de vie est généralement maintenue dans l'étude pivot, sans différence significative entre les groupes. En revanche, chez les patients atteints de LF, l'ajout de Gazyvaro à la bendamustine a retardé l'aggravation de la qualité de vie,

mesurée par le score FACT-Lym TOI, de 2,2 mois (médianes respectives de 5,6 mois vs 7,8 mois pour B et pour G+B, HR = 0,83 ; IC à 95 % : 0,60, 1,13).

### *Immunogénicité*

Les résultats des essais d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, dont la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthode de dosage, la robustesse du dosage vis-à-vis des quantités de Gazyvaro/anticorps dans la circulation, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les pathologies sous-jacentes. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence d'anticorps anti-Gazyvaro avec l'incidence d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être d'interprétation trompeuse.

Les anticorps dirigés contre le traitement par Gazyvaro ont été recherchés chez les patients de l'étude pivot dans la LLC BO21004/CLL11 à de multiples temps d'évaluation. A 12 mois de suivi, chez les patients traités par Gazyvaro, la recherche d'anticorps dirigés contre le traitement s'est avérée positive pour 8 patients randomisés sur 140 et 2 patients de la phase préliminaire sur 6. Parmi ces patients, aucun n'a présenté de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité considérée comme liée aux anticorps dirigés contre le traitement et dans aucun cas la réponse clinique n'a été affectée.

Aucun anticorps dirigé contre Gazyvaro n'a été observé après l'inclusion chez les patients atteints de LNHi traités dans l'étude GAO4753g/GADOLIN. Dans l'étude BO21223/GALLIUM, 1/565 patient (0,2% des patients avec une évaluation après l'inclusion) a développé des anticorps dirigés contre Gazyvaro à la fin du traitement d'induction. Bien que la pertinence clinique des anticorps dirigés contre Gazyvaro ne soit pas connue, une potentielle corrélation avec l'évolution clinique ne peut être exclue.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Gazyvaro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une LLC ou un LF (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Un modèle d'analyse pharmacocinétique (PK) de population a été développé afin d'analyser les données PK chez les 469 patients atteints de LNHi, les 342 patients atteints de LLC et les 130 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ayant reçu l'obinutuzumab seul ou en association à une chimiothérapie, dans des études de phase I, de phase II et de phase III.

### Absorption

L'obinutuzumab est administré par voie intraveineuse, l'absorption n'est donc pas pertinente. Aucune étude n'a été conduite sur d'autres voies d'administration. D'après le modèle PK de population, après la perfusion à J1 du cycle 6, chez les patients atteints de LLC, la valeur médiane estimée de la  $C_{max}$  a été de 465,7  $\mu\text{g/ml}$  et la valeur de l'ASC( $\tau$ ) de 8961  $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$ , et chez les patients atteints de LNHi, la valeur médiane estimée de la  $C_{max}$  a été de 539,3  $\mu\text{g/ml}$  et la valeur de l'ASC( $\tau$ ) de 10 956  $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$ .

### Distribution

Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution du compartiment central (2,98 l chez les patients atteints de LLC et 2,97 l chez les patients atteints de LNHi) est proche du volume sérique, ce qui indique que la distribution se limite en grande partie au plasma et au liquide interstitiel.

## Biotransformation

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

## Élimination

La clairance de l'obinutuzumab a été d'environ 0,11 l/jour chez les patients atteints de LLC et de 0,08 l/jour chez les patients atteints de LNHi, avec une  $t_{1/2}$  d'élimination médiane de 26,4 jours chez les patients atteints de LLC et de 36,8 jours chez les patients atteints de LNHi. L'élimination de l'obinutuzumab comporte deux voies parallèles de clairance, une voie de clairance linéaire et une voie de clairance non linéaire qui évolue en fonction du temps. Au cours du traitement initial, la voie de clairance non linéaire dépendante du temps est prédominante, elle est donc la voie de clairance majeure. A mesure que le traitement est poursuivi, l'impact de cette voie diminue et la voie de clairance linéaire prédomine. Cela témoigne d'une élimination liée à la cible (*target mediated drug disposition*, TMDD), où l'abondance initiale des cellules CD20 entraîne une élimination rapide de l'obinutuzumab de la circulation. Toutefois, lorsque la majorité des cellules CD20 sont liées à l'obinutuzumab, l'impact de la TMDD sur la PK est minimisé.

## Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe s'est révélé être une covariable expliquant une partie de la variabilité inter-patients, avec une clairance à l'état d'équilibre (CL<sub>ss</sub>) plus élevée de 22 % et un volume de distribution (V) plus élevé de 19 % chez les hommes. Les résultats de l'analyse de population ont toutefois montré que les différences d'exposition ne sont pas significatives (avec des valeurs médianes estimées pour l'ASC et la C<sub>max</sub> chez les patients atteints de LLC de respectivement 11282 µg•j/ml et 578,9 µg/ml chez les femmes et de 8451 µg•j/ml et 432,5 µg/ml chez les hommes au cycle 6 et des valeurs de l'ASC et la C<sub>max</sub> chez les patients atteints de LNHi de respectivement 13172 µg•j/ml et 635,7 µg/ml chez les femmes et de 9769 µg•j/ml et 481,3 µg/ml chez les hommes), indiquant qu'aucune adaptation posologique selon le sexe du patient n'est nécessaire.

## Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population de l'obinutuzumab a montré que l'âge n'affecte pas la pharmacocinétique de l'obinutuzumab. Aucune différence significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'obinutuzumab entre les patients âgés < 65 ans (n = 375), les patients âgés de 65 à 75 ans (n = 265) et les patients âgés > 75 ans (n = 171).

## Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de l'obinutuzumab dans la population pédiatrique.

## Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique de population de l'obinutuzumab a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique de l'obinutuzumab. La pharmacocinétique de l'obinutuzumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr 50 à 89 ml/min, n = 464) ou modérée (ClCr 30 à 49 ml/min, n = 106) a été similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 ml/min, n = 383). Les données pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) sont limitées (n = 8), aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

## Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène de l'obinutuzumab.

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet de l'obinutuzumab sur la fertilité. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*, l'obinutuzumab n'a eu aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs chez les mâles ou chez les femelles.

Une étude de toxicité sur le développement pré et postnatal de type ePPND (*enhanced pre and postnatal development*) chez des singes *Cynomolgus* femelles gravides n'a pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, l'administration hebdomadaire d'obinutuzumab à compter du jour 20 post coïtum jusqu'à la mise bas a entraîné la déplétion complète en lymphocytes B dans la descendance des singes pour des doses hebdomadaires d'obinutuzumab administrées par voie intraveineuse de 25 et 50 mg/kg (exposition 2 à 5 fois supérieure à celle expérimentée chez l'Homme d'après la  $C_{max}$  et l'ASC). L'exposition de la descendance à J28 postpartum suggère que l'obinutuzumab peut traverser la barrière hémato-placentaire. Les concentrations dans le sérum des nourrissons à J28 postpartum ont été comprises dans l'intervalle des concentrations dans le sérum maternel, tandis que les concentrations dans le lait le même jour étaient très faibles (< 0,5 % des concentrations sériques maternelles correspondantes), suggérant que l'exposition des nourrissons a dû se produire *in utero*. La numération lymphocytaire B s'est normalisée et la fonction immunitaire rétablie dans les 6 mois postpartum.

Dans une étude de 26 semaines chez le singe *Cynomolgus*, des réactions d'hypersensibilité ont été observées et attribuées à la reconnaissance de l'anticorps humanisé comme étranger chez les singes *Cynomolgus* (exposition 0,7 à 6 fois supérieure à celle expérimentée chez l'Homme d'après la  $C_{max}$  et l'ASC à l'état d'équilibre après l'administration hebdomadaire de 5, 25 et 50 mg/kg). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes aiguës et une prévalence accrue d'inflammation systémique et d'infiltrats compatibles avec des réactions d'hypersensibilité à complexes immuns, telles que, artérite/péri-artérite, glomérulonéphrite et inflammation séreuse/adventitielle ont été observées. Ces réactions ont entraîné l'arrêt prématuré de l'étude chez 6/36 animaux traités par l'obinutuzumab pendant les phases de traitement et de récupération ; ces modifications ont été partiellement réversibles. Aucune toxicité rénale ayant une relation de causalité avec l'obinutuzumab n'a été observée chez l'Homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Tréhalose dihydraté  
Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.



### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon avant ouverture

3 ans.

#### Après dilution

Après dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à des concentrations de 0,4 mg/ml à 20 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 48 heures supplémentaires (y compris le temps de perfusion) à une température  $\leq 30$  °C.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

40 ml de solution à diluer dans un flacon de 50 ml (en verre incolore de type I) avec bouchon (en caoutchouc butyle). Boîte de 1 flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Instructions pour la dilution

Gazyvaro doit être préparé par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas agiter le flacon. Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour préparer Gazyvaro.

*Pour les cycles 2 à 6 dans la LLC et pour tous les cycles dans le LF*

Prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer dans les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine non-PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

*LLC uniquement – cycle 1*

Afin de bien distinguer les deux poches de perfusion pour l'administration de la dose initiale de 1 000 mg, il est recommandé d'utiliser des poches de taille différente de manière à distinguer la dose de 100 mg pour J1 du cycle 1 et la dose de 900 mg pour J1 (suite) ou J2 du cycle 1. Pour préparer les 2 poches de perfusion, prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer 4 ml dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 100 ml et les 36 ml restants dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 250 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Etiqueter clairement chaque poche de perfusion. Pour les conditions de conservation des poches de perfusion voir rubrique 6.3.

<b>Dose de Gazyvaro à administrer</b>	<b>Quantité nécessaire de Gazyvaro solution à diluer</b>	<b>Taille de la poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC</b>
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Ne pas utiliser d'autres diluants tels qu'une solution glucosée (5 %) (voir rubrique 6.2).

Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation excessive de mousse. La solution diluée ne doit pas être agitée ni congelée.

Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Gazyvaro, à des concentrations comprises entre 0,4 mg/ml et 20,0 mg/ml après dilution de Gazyvaro avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et :

- les poches en PVC ou polyéthylène (PE) ou polypropylène ou polyoléfine
- les tubulures de perfusion en PVC ou polyuréthane (PUR) ou PE
- les filtres intégrés optionnels ayant des surfaces en contact avec le produit en polyéthersulfone (PES), des robinets de perfusion 3 voies en polycarbonate (PC) et des cathéters en polyétheruréthane (PEU).

#### Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/937/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 juillet 2014  
Date du dernier renouvellement : 02 avril 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

01 Septembre 2022

### **N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE**

34009 587 003 6 1      GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion –  
Flacon (verre) – 40 ml – Boîte de 1 flacon

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.