



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

RITUXIMAB (RITUXAN^{MD})

pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation sommaire

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 4 avril 2013



AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de novembre de l'année 2013. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

– Résumé –

Depuis la publication en 2007 par le PGTM du document initial sur l'utilisation du rituximab comme traitement d'entretien contre le lymphome folliculaire, dans lequel les données sur la maladie récidivante et réfractaire avaient été extrapolées à la population de patients souffrant de lymphome folliculaire traités en première ligne, plusieurs nouvelles études ont été publiées.

La publication des résultats de survie sans progression et de survie globale à plus long terme des études de Van Oers et Martinelli de même que la publication de l'étude PRIMA, première étude à évaluer les effets du rituximab comme traitement d'entretien pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire traité initialement avec une combinaison de rituximab et de chimiothérapie, ont nécessité une mise à jour du document du PGTM.

Faits à considérer dans le contexte actuel :

- Plusieurs études de phase II et III qui ont évalué le rituximab comme traitement d'entretien selon des schémas de traitements différents ont démontré des bienfaits sur le plan de la survie sans progression de la maladie, que ce soit en première intention de traitement ou pour les patients souffrant d'une maladie récidivante ou réfractaire.
- Des avantages sur le plan de la survie globale n'ont été démontrés que pour les patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire. Pour l'instant, aucun avantage portant sur la survie globale n'a pu être démontré avec le rituximab en entretien suite à une première intention de traitement chez ces patients, probablement à cause de l'évolution naturelle de la maladie et de son pronostic à long terme. Des données suite à un plus long suivi permettront probablement d'avoir une idée plus claire des effets sur la survie globale de cette population.
- La pratique usuelle au Québec veut qu'on administre en première intention de traitement une chimiothérapie à base de CHOP ou de CVP en combinaison avec le rituximab.
- Aucune étude ne compare les posologies d'entretien du rituximab entre elles. Il en résulte que la posologie et la durée de traitement optimales n'ont pas encore été établies.
- Les effets indésirables à long terme du rituximab ne sont pas négligeables. Un suivi serré des patients traités est nécessaire, particulièrement au niveau des lymphopénies, des taux d'immunoglobulines et des risques d'infection. De plus, les études excluaient les patients porteurs du VIH. Il n'y a pas de données publiées concernant cette population.
- Dans l'état actuel des connaissances, un traitement d'entretien avec le rituximab n'est pas indiqué pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire dont la maladie n'a pas répondu à un traitement d'induction (maladie stable ou progression).
- Quant aux patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant une charge tumorale faible (donc exclus de l'étude PRIMA) pour lesquels il aurait été jugé nécessaire de traiter plutôt que de faire un suivi selon l'approche standard *watch and wait*, nous attendons la publication des résultats finaux de l'étude RESORT. Pour l'instant, les résultats préliminaires tendent à démontrer qu'un retraitement avec du rituximab au moment de la progression serait aussi efficace qu'un traitement d'entretien tout en permettant de limiter l'utilisation de nos ressources.

Avis scientifique du PGTM

À la lumière des données publiées le PGTM est d'avis que le recours à un traitement d'entretien au rituximab est scientifiquement démontré comme étant bénéfique pour :

- les patients atteints d'un lymphome folliculaire de novo présentant une charge tumorale initiale élevée et ayant répondu (réponse complète ou partielle) à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab¹. En regard des données probantes actuellement disponibles, la posologie recommandée est de 375 mg/m² tous les deux mois pendant deux ans.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Dans cette population en particulier, la question concernant l'administration aux deux ou trois mois à longuement été débattue. Sans avoir fait l'unanimité, l'administration aux deux mois est ressortie favorite en raison de l'absence de littérature claire sur l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien aux trois mois à la suite d'un traitement de première intention. Le PGTM espère que des études futures, comparant directement ces deux régimes posologiques, permettront d'éclaircir la question.

- les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant ayant répondu (réponse complète ou partielle) à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison ou non avec le rituximab². La posologie recommandée est de 375 mg/m² tous les trois mois pendant deux ans.

Les patients doivent présenter un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2 et avoir une espérance de vie d'au moins six mois au début du traitement d'entretien.

À moins que le rituximab ne soit utilisé dans un contexte de recherche clinique, chaque période de traitement d'entretien doit durer deux ans au maximum ou jusqu'à la progression de la maladie.

Puisque le traitement d'entretien avec le rituximab faisant suite à un traitement de première intention n'a démontré aucun bienfait sur le plan de la survie globale, il est important que le clinicien discute avec le patient des avantages et des risques associés au traitement d'entretien afin qu'une décision éclairée puisse être prise. Le patient doit notamment être mis au courant des risques accrus d'infection et des autres effets secondaires potentiels en regard des avantages sur le plan de la survie sans progression de la maladie.

Avis du PGTM à la suite de l'évaluation pharmacoéconomique

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs pharmacoéconomiques les recommandations finales diffèrent de l'avis scientifique.

Considérant:

- L'impact budgétaire important lié à l'utilisation de la posologie de 375 mg/m² aux deux mois plutôt qu'aux trois mois (de 960 000 à 1 080 000 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Qu'une supériorité d'un régime par rapport à l'autre à la suite d'une première intention de traitement n'a pas été établie selon l'analyse scientifique;
- Que les organismes Cancer Care Ontario et le British Columbia Cancer Agency recommandent l'utilisation de la posologie aux trois mois à la suite d'une première intention de traitement.

Le PGTM recommande les posologies de rituximab suivantes en traitement d'entretien de la réponse à la suite d'un traitement d'induction chez les patients présentant un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2 et ayant une espérance de vie d'au moins six mois au début du traitement d'entretien.

- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire de novo présentant une charge tumorale élevée et ayant répondu à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab :
 - Rituximab 375 mg/m² I.V. aux trois mois pour 8 doses
- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant ayant répondu à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab :
 - Rituximab 375 mg/m² I.V. aux trois mois pour 8 doses

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

SECTION 1. CONTEXTE

Le rituximab (Rituxan^{MD}) est un anticorps monoclonal utilisé depuis plusieurs années pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) diffus à larges cellules B et des lymphomes folliculaires.

Le LNH folliculaire est le plus fréquent des LNH indolents. La maladie est caractérisée par des rémissions qui font suite au traitement, suivies de rechutes.

Le traitement initial est associé à un haut taux de réponse, lequel diminue lors des traitements subséquents avec des rémissions de plus courte durée. Il y a quelques années, la survie médiane était de huit à dix ans, mais elle semble s'améliorer avec les nouveaux régimes. La guérison est peu probable. Il n'existe aucune donnée probante démontrant que le traitement précoce augmente la survie, d'où l'approche de surveillance active *watch and wait* préconisée par plusieurs auteurs pour un patient asymptomatique³.

Depuis quelques années, le rituximab a été introduit en première intention de traitement comme agent seul ou en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement des lymphomes folliculaires et a démontré des résultats très intéressants, dont des avantages de survie et de survie sans maladie. Il a ensuite été étudié en traitement d'entretien pour évaluer les avantages d'une thérapie prolongée.

Le présent document est une mise à jour des données publiées et vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts liées à l'utilisation du rituximab pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires après une première intention de traitement ou après une rechute ou une récidive.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT*

* Dans le but d'alléger le texte, seules les indications du traitement du lymphome ont été retenues.

2.1 Indications - agences règlementaires

Santé Canada⁴

- le traitement des patients atteints d'un LNH de bas grade ou folliculaire, CD20 positif, lors d'une rechute ou réfractaire.

- le traitement des patients atteints d'un LNH diffus à grandes cellules B, CD20 positif, conjointement avec la chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).
- le traitement en première ligne des patients atteints d'un LNH folliculaire, CD20 positif, de stade III/IV conjointement avec la chimiothérapie de type COP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone).
- le traitement d'entretien des patients atteints d'un LNH folliculaire qui ont répondu à la thérapie par induction conjointement avec une chimiothérapie de type CHOP +/- rituximab.

FDA (États-Unis)⁵

- le traitement des patients atteints de LNH.

EMA (Agence européenne)⁶

- en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été traités précédemment.
- en traitement d'entretien pour les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après une chimiothérapie.
- en association à une chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

2.2 Formulaire provincial

Liste des médicaments du Québec (RAMQ)⁷

Approuvé pour :

- Traitement des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant.
- Traitement d'entretien des personnes atteintes d'un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction, et ce, jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

- En association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.
- En association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet pour les personnes n'ayant jamais fait l'essai de chimio-immunothérapie à base de rituximab pour cette maladie.

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Il existe plusieurs avenues thérapeutiques pour le traitement des lymphomes folliculaires. Depuis les dernières années, le rituximab associé à la chimiothérapie demeure le choix de première intention pour traiter cette maladie. Des chimiothérapies orales sont également disponibles, de même qu'un traitement à base de rituximab seul. Les patients reçoivent entre quatre et huit cycles selon les traitements. Ils sont ensuite suivis et traités à nouveau lors des rechutes. Le traitement d'entretien est utilisé pour retarder les rechutes. Il vient donc s'ajouter à l'arsenal thérapeutique habituel.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

4.1 Mécanisme d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin humanisé qui se lie spécifiquement à l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures ainsi qu'à plus de 90 % des LNH de type B. L'antigène CD20 n'est pas présent sur les cellules souches hématopoïétiques, sur les cellules pro-B, sur les plasmocytes normaux ou sur les tissus normaux. L'antigène CD20 ne se retrouve pas sous forme libre dans la circulation, ne se détache pas de la surface cellulaire et n'est pas internalisé à la suite de la liaison avec l'anticorps. Le rituximab se lie à l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B par le domaine Fab. Les mécanismes d'action possibles de la lyse cellulaire impliquent une cytotoxicité dépendant du complément et une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. De plus, le rituximab s'est révélé capable d'induire une apoptose des lymphocytes B humains de la lignée DHL-4.

L'administration du rituximab entraîne une déplétion rapide et soutenue des cellules B circulantes et localisées dans les tissus. Le renouvellement des cellules B débute approximativement six mois après la fin de l'administration du rituximab, et les cellules retournent à leur valeur médiane vers le 12^e mois. Cet effet peut avoir des conséquences pour les patients recevant la molécule à plus long terme en traitement d'entretien (voir section 6).

4.2 Posologie et administration

La dose habituelle de rituximab est de 375 mg/m² par voie intraveineuse. La fréquence et la durée optimale du traitement d'entretien au rituximab varient toutefois d'une étude à l'autre et demeurent un élément de controverse.

Au fil des ans, plusieurs posologies de rituximab ont été évaluées :

Auteur	Population étudiée	Traitement d'induction reçu	Réponse au traitement d'induction	Traitement d'entretien Posologie étudiée
Ghielmini et al. ⁸ Martinelli et al. ⁹ (résultats mis à jour en 2010)	Lymphome folliculaire de grade I, II ou III de novo (33 %) ou récidivant (67 %)	Rituximab seul	Réponse complète, partielle ou maladie stable	375 mg/m ² q 2 mois x 4 doses
Hainsworth et al. ^{10,11}	Lymphome folliculaire ou <i>small cell lymphocytic lymphoma</i> (SLL) récidivant ou réfractaire	Rituximab seul	Réponse complète, partielle ou maladie stable	375 mg/m ² q semaine x 4 doses tous les 6 mois x 4 cycles (16 doses)
Van Oers et al. ¹²	Lymphome folliculaire de grade I, II ou III réfractaire ou récidivant	CHOP ou R-CHOP	Réponse complète ou partielle	375 mg/m ² q 3 mois x 2 ans (8 doses)
Salles et al. ¹	Lymphome folliculaire de grade I, II ou IIIa avec charge tumorale élevée. Traitement de 1 ^{re} intention	R-CHOP, R-CVP ou R-FCM	Réponse complète ou partielle	375 mg/m ² q 2 mois x 2 ans (12 doses)

Ces stratégies n'ont par contre jamais été comparées entre elles, et il en résulte l'impossibilité de conclure en la supériorité ou au rapport coût-efficacité d'une posologie comparativement à une autre.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

En plus de la dose, la durée du traitement d'entretien fait aussi l'objet de controverses. Elle s'étendait, dans la plupart des études, de huit mois à deux ans. Yared et collaborateurs, dans une analyse rétrospective¹³, rapportent même des avantages d'un traitement d'entretien qui a duré plus de cinq ans. Des études cliniques sont présentement en cours afin d'éclaircir cette question.

4.3 Pharmacocinétique

Sur la base de données assez limitées montrant que le taux sérique moyen de rituximab pour les patients répondant au traitement d'entretien était supérieur au taux sérique de ceux qui n'y répondaient pas (25,4 µg/ml contre 5,9 µg/ml), il a été avancé que des taux sériques de rituximab supérieurs à 25 µg/ml étaient nécessaires pour maintenir une saturation des récepteurs CD20 tout au long de la phase d'entretien et ainsi permettre l'efficacité du traitement¹⁴. Il faut noter, par contre, que cette hypothèse n'a jamais été prouvée par une étude prospective.

- Au moins deux études ont évalué la pharmacocinétique du rituximab.

Gordan et al.¹⁵

Gordan et collaborateurs, dans une étude de phase II, ont voulu évaluer l'intervalle de temps nécessaire entre les doses d'entretien de rituximab. Entre mars 2000 et juin 2002, 31 patients ont été inclus dans l'étude. Plusieurs sous-types de lymphomes non hodgkiniens étaient inclus, dont 62 % étaient des lymphomes folliculaires. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction au rituximab à raison de 375 mg/m², une fois par semaine pendant quatre semaines. Les patients ayant répondu au traitement et ceux ayant eu une stabilisation de leur maladie entraient alors dans le groupe expérimental pour lequel les taux sériques de rituximab étaient mesurés tous les mois jusqu'à 12 mois après l'enrôlement. L'administration d'une dose unique de rituximab de 375 mg/m² avait lieu lorsque les niveaux sériques chutaient sous les 25 µg/ml. Lors de la progression de la maladie, les patients étaient retirés de l'étude, et le traitement subséquent était laissé à la discrétion du médecin traitant.

Vingt-neuf (29) patients ont terminé le traitement d'induction, et 23 d'entre eux ont reçu au moins une dose d'entretien : six patients avaient vu progresser la maladie avant d'avoir entrepris la phase d'entretien. Le

temps médian entre la fin de la période d'induction et la première dose de rituximab en entretien était de cinq mois (écart 1 à 9 mois), le temps médian entre la première et la deuxième dose était de 3,5 mois (écart 2 à 5 mois) et le temps médian entre la deuxième et la troisième dose était de trois mois (écart 2 à 4 mois).

Les niveaux sériques mensuels ont été comparés entre les patients ayant répondu et ceux n'ayant pas répondu au traitement. Une tendance a été notée, les premiers obtenant des niveaux sériques plus élevés que les autres. Mais, même chez ces derniers, les niveaux sériques moyens étaient près des niveaux visés, ce qui laisse supposer que la stratégie à l'étude n'était pas en cause dans l'échec de leur traitement.

Les auteurs avaient conclu qu'une dose de rituximab de 375 mg/m² administrée tous les trois ou quatre mois était suffisante pour maintenir des niveaux sériques de 25 µg/ml.

Kahl et al.¹⁶

Kahl et collaborateurs, dans une analyse pharmacocinétique préliminaire à l'étude RESORT, ont mesuré les niveaux sériques de rituximab à la fin de la quatrième dose d'induction (l'induction consistait en du rituximab dosé à 375 mg/m² chaque semaine pendant quatre semaines), à 12 semaines, à 6 et à 12 mois et au moment de la progression.

Les niveaux sériques médians étaient de 316 µg/ml à la fin de l'induction (écart 56,4 à 754 µg/ml) et de 26,9 µg/ml à 12 semaines (écart 0 à 87,7 µg/ml). À 12 semaines, 53 % des patients présentaient des taux sériques supérieurs ou égaux à 25 µg/ml. Il n'y avait pas de corrélation entre les niveaux sériques à 4 semaines et ceux à 12 semaines chez les 132 patients observés.

Les auteurs ont conclu qu'environ la moitié des patients (47 %) présentait des niveaux sériques inférieurs à 25 µg/ml après 12 semaines et ils espéraient que des analyses ultérieures allaient permettre de corréler les niveaux sériques avec la réponse initiale au rituximab et que les autres niveaux sériques mesurés à 6 et à 12 mois allaient permettre de prédire l'intervalle de temps avant la résistance au traitement au rituximab.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

5.1 Lymphome folliculaire faisant suite à une première intention de traitement

- La recherche de littérature scientifique sur le sujet a permis de trouver deux études de phase III à répartition aléatoire, contrôlées, une étude de phase II et trois abrégés (cf. annexe 1).

Études cliniques

Salles et coll. (Étude PRIMA)¹

L'étude PRIMA, publiée en janvier 2011 par le groupe de Salles et al., est une étude de phase III, ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée qui a comparé l'effet d'un traitement d'entretien à une simple observation faisant suite à un traitement d'induction à base de rituximab et d'un des trois régimes de chimiothérapie suivants : le CHOP, le FCM (fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone) ou le CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) pour des patients étant traités pour la première fois pour un lymphome folliculaire (grade 1 à 3a), ayant au moins un critère de charge tumorale élevée (*high tumor burden*), un statut de performance (ECOG) égal ou inférieur à 2 et une espérance de vie d'au moins six mois (n=1217). L'annexe 4 présente les critères de charge tumorale élevée et les éléments inclus dans le calcul du statut de performance.

Les patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse partielle lors du traitement d'induction étaient répartis aléatoirement, soit dans le groupe d'observation (groupe OBS) ou dans le groupe rituximab en entretien pendant deux ans (groupe RE). Ces derniers recevaient le rituximab à raison de 375 mg/m² toutes les huit semaines pour un total de 12 traitements. Les auteurs avançaient le fait que cette posologie était plus susceptible de permettre le maintien des concentrations sériques de rituximab supérieures à 25 µg/ml et incidemment une meilleure efficacité.

Après un suivi médian de 36 mois, le taux de survie sans progression de la maladie était de 74,9 % dans le groupe RE comparativement à 57,6 % dans le groupe OBS (p < 0,0001). Le temps médian avant la progression de la maladie n'a pas été atteint dans le groupe RE alors qu'il était estimé à 48,3 mois dans le groupe OBS. Des 505 patients du groupe RE, 102 patients (20,2 %) ont eu recours à un nouveau

traitement contre leur lymphome par rapport à 167 des 513 patients (32,5 %) du groupe OBS. Ce nouveau traitement était une nouvelle chimiothérapie pour 80 patients (15,8 %) du groupe RE et pour 129 patients (25,1 %) du groupe OBS.

À la fin de la période à l'étude, il y a eu 26 décès dans le groupe RE et 30 décès dans le groupe OBS. La survie globale est demeurée inchangée à la fin de l'étude; elle était de 94,9 % dans le groupe RE et de 94,2 % dans le groupe OBS.

Hoschter et coll. (Étude ECOG1496)¹⁷

L'étude de Hoschter et collaborateurs a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien *versus* la simple observation de patients ayant reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie de type CVP dans un groupe de patients atteints de lymphome indolent (n=311, dont 282 avec un lymphome folliculaire). C'est une étude de phase III ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée. Les patients du groupe RE recevaient quatre doses hebdomadaires de rituximab à raison de 375 mg/m² à tous les six mois pendant deux ans, alors que les patients du groupe OBS étaient observés sans recevoir aucun autre traitement.

La survie sans progression a été de 4,3 ans dans le groupe RE comparativement à 1,3 an dans le groupe OBS (HR = 0,4; IC 95 % 0,3 à 0,5 p < 0,001). Les résultats étaient semblables dans le sous-groupe des patients ayant un lymphome folliculaire. À trois ans, 32 % des patients du groupe RE avaient subi une progression de la maladie comparativement à 66 % patients dans le groupe OBS. Malgré la différence observée quant à la survie sans progression, la différence de survie globale à trois ans n'était pas significative entre les groupes à l'étude, ni dans le sous-groupe de patients atteints d'un lymphome folliculaire (91 % vs 86 %). Les taux de réponse complète et partielle étaient respectivement de 37 % et 49 % dans le groupe RE et de 22 % et 60 % dans le groupe OBS.

Hainsworth et coll.¹⁰

Dans une étude de phase II, ouverte, publiée en 2002, Hainsworth et ses collaborateurs ont voulu évaluer la faisabilité, la toxicité et l'efficacité d'un traitement d'entretien au rituximab administré tous les six mois à des patients ayant obtenu une réponse objective ou une stabilisation de leur maladie après un traitement d'induction de quatre doses de rituximab à raison de

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

375 mg/m², administré hebdomadairement. Soixante-deux (62) patients souffrant de lymphomes indolents (folliculaire (n=38) ou *small lymphocytic lymphoma* (n=24)) de stade II, III ou IV au diagnostic ou des patients ayant une maladie de stade I ou II qui n'a pas répondu ou qui a progressé après le traitement initial de radiothérapie ont été enrôlés. Aucun traitement systémique ne devait avoir été reçu préalablement à l'étude. Après le traitement d'induction, 55 patients sont passés à la phase d'entretien, qui consistait en des doses hebdomadaires de rituximab 375 mg/m² pendant quatre semaines, tous les six mois pour un total de quatre cycles (deux ans) ou jusqu'à progression de la maladie.

Avec un suivi médian de 30 mois, la survie sans progression médiane actuarielle était de 34 mois avec des taux de survie sans progression de 69 % à un an et de 64 % à deux ans. Seuls deux patients ont présenté des toxicités de grade 3 ou 4.

Vittolo et coll.¹⁸

Vittolo et ses collaborateurs ont voulu vérifier les effets de l'ajout d'un traitement d'entretien au rituximab à un traitement d'induction de type R-FND (rituximab, fludarabine, mitoxantrone et dexaméthasone à doses standards) pour des patients âgés entre 60 et 75 ans atteints d'un lymphome folliculaire non préalablement traité, dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire. Au total, 242 patients ont été enrôlés dans l'étude. De ce nombre, 234 étaient admissibles au traitement d'induction qui consistait en quatre cycles de R-FND (rituximab, fludarabine, mitoxantrone et dexaméthasone) tous les 28 jours, suivi de quatre doses hebdomadaires de rituximab en guise de consolidation. Les patients ayant obtenu une réponse (complète ou partielle) (n=202) étaient par la suite répartis aléatoirement dans un groupe rituximab en entretien (RE) ou d'observation (OBS). Les patients du groupe RE recevaient un traitement d'entretien de rituximab 375 mg/m² à tous les deux mois pour un total de quatre doses. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression et l'objectif secondaire était d'évaluer la survie globale.

Après un suivi médian de 34 mois, la survie sans progression à deux ans était de 81 % dans le groupe RE par rapport à 69 % dans le groupe OBS (HR = 0,74; IC 95 % 0,45 à 1,21 p = 0,226). Aucune différence n'a pu être observée au niveau de la survie globale dans l'étude, seulement 9 patients étant décédés dans la

phase post-randomisation. La répartition du nombre de décès dans chaque groupe est absente de la publication. Dans la phase d'entretien *versus* observation, 27 patients ont souffert d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (tous groupes confondus), dont la neutropénie (n=14 dans le groupe RE et n=1 dans le groupe OBS), des événements cardiaques (n=4 dans le groupe RE et n=5 dans le groupe OBS) et des infections (n=1 dans le groupe RE et n=3 dans le groupe OBS). Pendant la même période, un second cancer a été découvert chez 11 patients. Les auteurs concluent que la survie sans progression à deux ans de 80 % dans le groupe RE était encourageante, même si elle n'était pas statistiquement significative, ce qui pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon, par la durée relativement courte du suivi ou par le choix d'un traitement d'entretien comportant seulement quatre doses de rituximab ou encore par la combinaison de ces facteurs.

Résumé d'études (Abrégé) / Études cliniques – résultats non publiés

*Il nous apparaît important d'inclure dans les travaux du PGTM l'information provenant des études non publiées et des abrégés en raison du biais de publication, de façon à inclure l'ensemble des données probantes pour en arriver à une décision aussi éclairée que possible. Dans un objectif de transparence et pour faciliter le suivi des publications futures, nous avons jugé bon de mentionner dans ce document les résultats des études non publiées, bien que ces données ne fournissent pas une base pour des recommandations.

*Les patients dont la charge tumorale est faible, sur lesquels se sont penchées les deux prochaines études (Kahl et Ardeshtna), ne sont pas des populations pour lesquelles on recommande actuellement un traitement au rituximab. Ces études ne sont présentées que dans le but d'avoir un document le plus complet possible et ne doivent pas être interprétées comme une nouvelle indication de traitement au rituximab. L'observation *watch and wait* demeure l'approche privilégiée pour ces patients jusqu'à ce qu'ils répondent aux critères de traitement habituels, sauf si une condition particulière justifiait pour eux un traitement précoce (ex : localisation de la masse potentiellement dangereuse en cas de progression).

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Kahl et coll. (RESORT)¹⁹

Dans cette étude de phase III, à répartition aléatoire, présentée au congrès de l'ASH en 2011, Kahl et coll. ont évalué différentes stratégies d'utilisation du rituximab, soit en traitement d'entretien ou en retraitement au moment de la progression, pour des patients recevant un traitement de première ligne pour un lymphome folliculaire avec une faible charge tumorale (*low tumor burden*) (voir l'annexe 4). Au total, 384 patients ont été recrutés pour recevoir le traitement d'induction (rituximab à 375 mg/m², chaque semaine pendant quatre semaines). De ce nombre, 274 patients ont obtenu une réponse (partielle ou complète) et ont ensuite été répartis aléatoirement dans le groupe rituximab en entretien (RE) (375 mg/m² tous les trois mois jusqu'à échec au traitement) ou dans le groupe rituximab en retraitement (RR) (375 mg/m² chaque semaine pendant quatre semaines en cas de progression). L'objectif principal de l'étude était l'intervalle de temps avant l'échec du traitement qui était défini comme une progression moins de six mois après la dernière dose de rituximab, l'absence de réponse au retraitement au rituximab, l'initiation d'une thérapie de remplacement ou l'incapacité de terminer le protocole.

La différence de l'intervalle de temps avant l'échec du traitement n'était pas significative entre les deux groupes, soit 3,9 années dans le groupe RE par rapport à 3,6 années dans le groupe RR ($p = \text{NS}$). À trois ans, 95 % des patients du groupe RE et 86 % du groupe RR n'avaient toujours pas reçu de traitement à base d'agent cytotoxique. Par contre, on a administré environ trois fois moins de rituximab dans le groupe RR, le nombre moyen de doses par patient (y compris les quatre doses administrées en induction) étant de 15,8 (écart 5-31) dans le groupe RE et de 4,5 (écart 4-16) dans le groupe RR. Moins de 5 % des patients de l'étude ont présenté des effets secondaires de grade 3 ou 4. Douze mois après la répartition aléatoire, les résultats n'ont démontré aucune différence de qualité de vie ou d'anxiété entre les deux groupes.

Ardeshtna et coll.²⁰

L'étude d'Ardeshtna et collaborateurs a tenté d'évaluer les effets du rituximab en induction suivi ou non d'un traitement d'entretien pendant deux ans par rapport à l'approche actuelle d'observation *watch and wait* dans une étude de phase III à répartition aléatoire, contrôlée et ouverte sur une population de patients asymptomatiques atteints de lymphome folliculaire de grade 1 à 3a ($n=462$). Quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) des patients avaient une charge tumorale faible selon les critères du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) au moment de la répartition aléatoire. Les patients étaient répartis selon un ratio 1:1:1 dans le groupe observation (groupe A) ($n=186$), le groupe rituximab à raison de 375 mg/m², chaque semaine pendant quatre semaines (groupe B) ($n=84$) ou le groupe rituximab dosé à 375 mg/m², chaque semaine pendant quatre semaines, suivi d'un traitement d'entretien avec du rituximab à 375 mg/m² tous les deux mois pendant deux ans (groupe C) ($n=192$). Trois ans après le début de la répartition aléatoire, le groupe B a été fermé en cours d'étude lorsque l'efficacité du traitement d'entretien est devenue évidente. L'objectif principal consistait à mesurer la durée précédant le début d'une nouvelle thérapie contre le lymphome (chimio ou radiothérapie), et l'objectif secondaire portait sur la qualité de vie.

À 36 mois, 48 % des patients du groupe A ne recevaient toujours pas de traitement, par rapport respectivement à 80 % et 91 % pour les groupes B ($p < 0,001$) et C ($p < 0,001$). Après un suivi médian de 46 mois, le temps médian avant le début d'une nouvelle thérapie contre le lymphome était de 33 mois dans le groupe A et n'avait pas encore été atteint dans les deux groupes recevant du rituximab (groupes B et C). La survie globale à trois ans était identique (95 %) dans les trois groupes. Les auteurs croient qu'un suivi à plus long terme permettra de voir une différence de survie globale.

5.2 Lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant

- La recherche de littérature scientifique a permis d'identifier quatre études à répartition aléatoire, contrôlées (cf. annexe 2).

Études cliniques

Van Oers et coll. (étude EORTC 20981)^{12,21}

En 2006, dans une étude de phase III, à répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique, Van Oers a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien au rituximab *versus* l'observation auprès de patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire et ayant reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie de type CHOP avec ou sans rituximab. Lors de la première répartition aléatoire, 474 patients ont été répartis pour recevoir CHOP ou R-CHOP. Les patients dont la maladie était stable ou connaissait une progression après les trois premiers cycles étaient retirés de l'étude. En tout, 334 patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle après six cycles de traitement ont été répartis aléatoirement une deuxième fois en un groupe d'observation (groupe OBS) et un groupe traitement d'entretien au rituximab dosé à 375 mg/m², tous les trois mois pendant deux ans (groupe RE).

Les taux de réponse après la première répartition aléatoire étaient de 85,1 % *versus* 72,3 % en faveur du groupe R-CHOP ($p < 0,001$). Avec un suivi médian de 39,4 mois après la première répartition, la survie sans progression de la maladie était de 33,1 mois pour le groupe R-CHOP par rapport à 20,2 mois pour le groupe chimiothérapie seule. Des patients qui ont terminé les six cycles de traitement en induction, 334 patients ont été répartis aléatoirement pour participer à la deuxième phase de l'étude, dont 167 dans chaque groupe (observation *vs* rituximab en entretien). Avec un suivi médian de 33,3 mois depuis la seconde répartition aléatoire, la survie sans progression de la maladie a été de 51,5 mois pour le groupe entretien et 14,9 mois pour le groupe observation ($p < 0,01$). Le rituximab en entretien a augmenté le taux de survie à trois ans de 77,1 % à 85,1 % ($p = 0,011$). Les auteurs ont conclu, même si l'analyse n'était pas prévue au départ et qu'elle demeure une analyse de sous-groupe, que le traitement d'entretien avait eu un effet bénéfique même si les patients avaient reçu du rituximab en induction. Après un traitement d'induction au CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 42,2 mois pour le groupe rituximab et de 11,6 mois pour le groupe

observation. Pour les patients ayant eu un traitement d'induction au R-CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 51,8 mois pour le groupe entretien et de 23 mois pour le groupe observation.

En juin 2010, Van Oers et coll.¹² ont publié les résultats à long terme de l'étude EORTC 20981 (suivi médian de six ans après la seconde répartition). Au moment de la publication, 75 % des patients avaient bénéficié d'un suivi d'au moins cinq ans. La survie sans progression après à la seconde répartition aléatoire était de 3,7 années dans le groupe RE et de 1,3 année dans le groupe OBS ($p < 0,0001$). Seul le sous-groupe dont les participants souffraient d'une maladie de type *bulky* n'a bénéficié d'aucun avantage sur le plan de la survie sans progression après avoir reçu du rituximab en entretien. Par contre, le taux de survie globale, qui était significatif à trois ans (85,5 % *vs* 77 %) ($p < 0,05$), n'était plus significatif à cinq ans (74,3 % *vs* 64,7 %) ($p = 0,07$). Il faut noter par contre que 41 % des patients ont reçu une chimiothérapie avec rituximab à la suite de la progression de leur maladie (les taux de retraitement variaient entre 59 % pour les patients ayant reçu CHOP suivi de l'observation et 26 % pour les patients ayant reçu R-CHOP et rituximab en entretien, les 2 autres groupes (CHOP suivi de rituximab en entretien et R-CHOP suivi de l'observation) se situant entre ces extrêmes). Ceci a eu, selon les auteurs, une influence importante sur la survie globale.

Martinelli et coll. (étude SAKK 35/98)⁹

Martinelli et ses collaborateurs ont évalué l'effet d'un traitement prolongé au rituximab auprès de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien folliculaire dans une étude de phase III ouverte, multi-centrique, à répartition aléatoire et contrôlée. Des 202 patients qui ont participé à l'étude, 138 avaient une maladie récidivante et avaient déjà reçu un traitement de première intention et 64 étaient naïfs à la chimiothérapie. Pour être inclus, les patients devaient avoir un lymphome folliculaire confirmé à la biopsie, peu importe le stade de la maladie (I à IV) du moment qu'ils avaient une masse mesurable d'au moins 2 cm. Après un traitement d'induction avec quatre doses de rituximab administré hebdomadairement à une dose de 375 mg/m², les patients présentant une maladie stable ou une réponse partielle ou complète étaient répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 entre le groupe d'observation (groupe OBS) et le groupe qui recevait une dose de rituximab 375 mg/m² tous les deux mois pendant huit mois (pour un total de 4 doses)

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

(groupe RE). L'objectif primaire de l'étude était la durée de la survie sans évènement (le temps écoulé entre le début du traitement d'induction et soit la progression ou une rechute du lymphome, la survenue d'un deuxième cancer ou la mort toutes causes confondues). Une première étude rapportant les résultats à trois ans avait été publiée en 2004⁸.

Après un suivi médian de 9,5 ans, la survie médiane sans évènement était de 13 mois dans le groupe OBS et de 24 mois dans le groupe RE ($p < 0,001$). Dans le groupe OBS, 13 % des patients étaient toujours sans évènement à cinq ans et 5 % à huit ans. Dans le groupe RE, 27 % étaient toujours sans évènement à cinq ans et le demeurait à huit ans. Après huit ans, 45 % des patients de première intention ayant reçu un traitement d'entretien avec du rituximab étaient toujours sans évènement par rapport à 22 % dans le groupe observation. Les patients ayant répondu au traitement initial (réponse complète ou partielle) ont répondu au traitement d'entretien (survie sans évènement de 3,1 ans vs 1,4 an dans le groupe observation), alors que ceux ayant une maladie stable à la suite du traitement d'induction n'ont pas bien répondu au traitement d'entretien (0,9 an vs 0,5 an). La survie globale après 9,5 années était de 54 % dans le groupe OBS par rapport à 68 % dans le groupe RE. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,0813$).

Forstpointer et coll.²²

Forstpointer a mesuré l'effet d'un traitement d'entretien auprès de patients porteurs d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome du manteau, ayant reçu comme traitement d'induction une chimiothérapie de type FCM avec ou sans rituximab dans une étude de phase III à répartition aléatoire. Pour être inclus, les patients devaient avoir un lymphome récidivant ou réfractaire. Une première répartition aléatoire amenait les patients à recevoir quatre cycles de fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone (FCM) avec ou sans rituximab. Les patients qui obtenaient une réponse complète ou partielle étaient ensuite répartis aléatoirement une seconde fois entre le groupe RE et le groupe témoin (observation (OBS)). Ceux du groupe RE recevaient deux cycles de rituximab de 375 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines à recevoir trois et neuf mois après la fin de leur traitement d'induction. Après une analyse intérimaire, la supériorité du groupe chimiothérapie et rituximab était telle que la première répartition aléatoire a été annulée après l'observation de 319 patients. La deuxième répartition (entretien ou observation) a

également été interrompue après l'étude de 195 patients (125 ayant un lymphome folliculaire), lorsque le groupe rituximab en traitement d'entretien a démontré un net avantage par rapport au groupe observation. De ce nombre, seuls 176 patients (105 lymphomes folliculaires) ont été répartis aléatoirement dans le groupe observation et rituximab en traitement d'entretien.

Le taux de survie estimé à trois ans ($n=176$) était de 77 % pour les patients RE et de 57 % ($p = 0,1$) pour les patients du groupe OBS. Le taux de survie médian n'a été atteint par aucun des deux groupes. Après un suivi médian de 26 mois, la durée de la réponse médiane n'a pas été atteinte par les patients du groupe rituximab en entretien et a été de 17 mois pour les patients du groupe observation. Il faut noter que ces conclusions sont tirées d'analyse de sous-groupes d'un protocole de recherche deux par deux.

Hainsworth et coll.¹¹

Entre juin 1998 et août 2002, Hainsworth et collaborateurs ont évalué l'effet d'un traitement d'entretien avec le rituximab auprès d'une population de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent (folliculaire ou *small lymphocytic lymphoma*) dans une étude de phase II. Pour être inclus dans l'étude, les patients atteints de lymphome devaient avoir progressé après au moins une chimiothérapie et ne devaient jamais avoir reçu de rituximab auparavant. Cent quatorze (114) patients ont reçu un traitement d'induction (rituximab 375 mg/m², chaque semaine pendant quatre semaines). Tous les patients qui avaient obtenu une réponse complète ou partielle, ainsi que ceux qui avaient une maladie stable deux semaines après la fin du traitement initial ($n=90$) étaient répartis aléatoirement entre le groupe rituximab en entretien (RE) et le groupe rituximab en retraitement (RR). Les patients du groupe RE recevaient un traitement d'entretien avec du rituximab 375 mg/m², chaque semaine pendant quatre semaines, tous les six mois jusqu'à progression ou un maximum de quatre cycles (total de 16 doses). Les patients du groupe RR étaient réévalués tous les trois mois et recevaient du rituximab 375 mg/m² chaque semaine pendant quatre semaines, suite à la progression de la maladie. Les patients pouvaient continuer ainsi aussi longtemps que durait la rémission ou si chaque retraitement permettait d'avoir une période de stabilité de la maladie d'au moins trois mois. L'objectif principal de l'étude visait la durée de l'effet clinique du rituximab, soit l'intervalle de temps entre le premier traitement d'induction et la date à

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

laquelle un patient développait une maladie progressive nécessitant un traitement autre que le rituximab.

Après un suivi médian de 41 mois, la durée de l'effet clinique du rituximab était de 31,3 mois dans le groupe RE contre 27,4 mois dans le groupe RR ($p = 0,94$). La survie sans progression était de 31,3 mois dans le groupe RE par rapport à 7,4 mois dans le groupe RR ($p = 0,007$). À trois ans, le taux de survie était de 72 % dans le groupe RE contre 68 % dans le groupe RR. Cette différence est jugée non significative. Il faut noter que les 44 patients du groupe RE ont reçu un total de 117 cycles de rituximab (468 doses), soit 2,66 cycles en moyenne (10,6 doses) par patient, alors que les 46 patients du groupe RR ont reçu un total de 83 cycles (332 doses), soit 1,8 cycle en moyenne (7,2 doses) par patient.

5.3 Méta-analyse

- La recherche de littérature médicale sur le sujet a permis de découvrir une méta-analyse portant sur le rituximab en traitement d'entretien

Vidal et al.²³

Dans une méta-analyse publiée en 2011, Vidal et ses collaborateurs ont analysé neuf études portant sur le traitement d'entretien au rituximab publiées entre 1998 et le 31 décembre 2010. Leur analyse incluait 2586 patients atteints de lymphome folliculaire en première intention de traitement ou réfractaire / récidivant. Sept des neuf études analysées dans leur méta-analyse ont déjà été présentées dans le présent document.

Les auteurs ont observé que, globalement, les patients qui ont reçu un traitement d'entretien avaient une survie globale plus élevée que les patients n'ayant pas reçu de traitement d'entretien ($HR = 0,76$; $IC\ 95\ \% = 0,62-0,92$). Cette différence était statistiquement significative. Lorsque l'on regardait les différentes populations prises individuellement, les patients qui avaient un lymphome réfractaire ou récidivant bénéficiaient d'une prolongation de la survie statistiquement significative ($HR = 0,72$; $IC\ 95\ \% = 0,57-0,91$), alors que les patients en première ligne n'en avaient pas ($HR = 0,86$; $IC\ 95\ \% = 0,60-1,25$). Le choix initial de chimiothérapie ainsi que la posologie utilisée en entretien n'ont pas eu d'incidence sur les résultats.

Dans la plupart des études incluses dans la méta-analyse, le rituximab en entretien favorisait de façon statistiquement significative la survie sans progression de la maladie ($HR = 0,54$; $IC\ 95\ \% = 0,48-0,60$). Cet effet était observé autant parmi les patients récidivants ou réfractaires ($HR = 0,60$; $IC\ 95\ \% = 0,49-0,72$) que parmi ceux en première intention ($HR = 0,52$; $IC\ 95\ \% = 0,44-0,61$)

De plus, deux études avaient évalué la qualité de vie avec et sans traitement d'entretien. Chacune de ces études avait démontré que le traitement d'entretien n'affectait pas la qualité de vie des patients, mais le peu de données n'a pas permis à ce point d'être évalué dans la méta-analyse.

Le traitement d'entretien était associé à une plus grande incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ($HR = 1,60$; $IC\ 95\ \% = 1,29-1,99$) et d'infections ($HR = 1,67$; $IC\ 95\ \% = 1,40-2,00$).

En conclusion, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'avantage important noté sur la survie sans progression de la maladie ne s'était pas traduit par un avantage aussi important sur la survie globale en raison d'un suivi trop court. Ils ont également conclu que le traitement d'entretien devait être donné à tous les patients qui souffraient de lymphome récidivant ou réfractaire, mais qu'en première intention, il fallait que le médecin et le patient évaluent le ratio risques-bénéfices notamment en raison du risque accru d'infection.

5.4 Revue systématique non quantitative (Opinions d'experts)

- La recherche dans la littérature médicale a permis de trouver deux articles de revue portant sur le rituximab en traitement d'entretien.

Palla et Hamadani²⁴, de même que Nabhan et al.²⁵, ont revu toutes les études portant sur le rituximab en traitement d'entretien du lymphome folliculaire suite à un traitement d'induction parmi les patients souffrant de lymphome asymptomatique, suite à un traitement en première intention, ainsi que suite à une rechute ou une récidive. Ces auteurs ont émis des recommandations semblables à celles retrouvées à la section 9 du présent document.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien
des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

La majorité des réactions indésirables dues au rituximab sont liées à la perfusion et sont présentes surtout lors de la première administration. Dans les études citées, peu de patients ont rapporté des effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4.

Un des effets connus du rituximab est la déplétion cellulaire des lymphocytes B. Dans ces études, les patients des groupes « observation » ayant reçu du rituximab en phase d'induction ont vu leurs comptes cellulaires se normaliser. Par contre, certains patients recevant un traitement d'entretien au rituximab ont eu des lymphopénies prolongées. Les taux se sont toutefois normalisés à la fin des traitements d'entretien⁸. Par conséquent, les infections ont été rapportées plus fréquemment parmi les patients recevant du rituximab en traitement d'entretien²⁶. Des cas d'infections graves, des pneumonies à *pneumocystis jiroveci* et des cas d'activation de carcinomes cutanés à cellules squameuses ont également été signalés²⁷.

Effets indésirables ^{22,26} (grade 3 ou 4)	(%)
Granulocytopénie	13 %
Lymphocytopénie	22 %
Leucocytopénie	10 %
Neutropénie	10,8 %

Dans une étude rétrospective impliquant des patients recevant du rituximab pour le traitement d'un lymphome (n=113), environ 7 % des patients ont développé une neutropénie retardée. L'intervalle de temps médian entre la dernière dose de rituximab et l'apparition de cet effet secondaire était de 88 jours, et ce dernier durait en moyenne 54 jours (écart de 10 à 120 jours). Le décompte médian des neutrophiles pour ces patients était de $0,37 \times 10^9/L$. Deux patients sur huit ont nécessité l'administration de facteurs de croissance (G-CSF)²⁸.

Quoiqu'elle demeure rare, une toxicité pulmonaire sévère (bronchospasme, hypoxie et infiltrats pulmonaires) a également été rapportée avec le rituximab⁴. Des cas de réactivation de l'hépatite B sont survenus à la suite de l'utilisation du rituximab²⁹. Des tests de dépistage des anticorps sont recommandés

avant son utilisation, et il faut procéder à un monitoring serré.

Cinquante-sept (57) patients HIV-négatifs ont souffert de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) à la suite d'un traitement au rituximab entre 1997 et 2008. L'intervalle de temps médian entre la dernière dose de rituximab et le diagnostic de LMP était de 5,5 mois et l'intervalle de temps médian entre le diagnostic de LMP et le décès était de deux mois (taux de mortalité de 90 %)³⁰.

Des cas de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Steven-Johnson ont été signalés très rarement (2/100 000) parmi des patients traités avec du rituximab. Quatre de ces cas sont survenus dans les 24 à 48 heures après l'administration du rituximab, ce qui laisse penser à une association temporelle. Certains de ces cas se sont avérés mortels³¹.

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Association d'experts

Cancer care Ontario³² :

Rituximab en entretien approuvé à la dose de 375 mg/m^2 tous les trois mois pendant deux ans pour les patients présentant un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction en 1^{re} intention.

Le traitement d'entretien qui fait suite à un retraitement au rituximab n'est pas remboursé (2^e intention).

British Columbia Cancer Agency³³ :

Rituximab en entretien approuvé à la dose de 375 mg/m^2 tous les trois mois pendant deux ans (8 doses) pour les patients souffrant de lymphome folliculaire et ayant répondu à un traitement d'induction (1^{re} ou 2^e intention).

Le PGTM a obtenu des précisions concernant la posologie acceptée par cet organisme. Leur réponse est citée à titre informatif.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien
des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

“With regards to our ULYRMTN protocol, the PRIMA results were considered after the trial publication. Since PRIMA did not investigate the question of interval time specifically and since prior studies of maintenance rituximab have either used every 2 or 3 month interval - both of which seem to work, our Lymphoma Tumour group elected to stay with our pre-existing every 3 month interval. This was a more cost effective option and supported by the fact that there is no data to suggest that an every 2 month schedule is better/optimal.”

(Personal communication with “Provincial Drug Information, BC Cancer Agency”)

Lignes directrices publiées

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³⁴ :

Rituximab en entretien recommandé à la dose de 375 mg/m² tous les deux mois pendant deux ans pour les patients présentant initialement un lymphome folliculaire avec une charge tumorale élevée ayant répondu à un traitement d'induction en 1^{re} intention.

Rituximab en entretien recommandé à la dose de 375 mg/m² tous les trois mois pendant deux ans pour les patients ayant un lymphome folliculaire récidivant. Cette recommandation est optionnelle et laissée à la discrétion du médecin traitant.

Autres

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)^{35,36} :

Rituximab en entretien approuvé à la dose de 375 mg/m² tous les deux mois pendant deux ans pour les patients présentant initialement un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction en 1^{re} intention³⁵.

Rituximab en entretien approuvé à la dose de 375 mg/m² tous les trois mois pendant deux ans pour les patients ayant un lymphome folliculaire récidivant³⁶.

SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 3.

Coûts d'utilisation

Médicament	Coût (\$)
Rituximab 10 mg/ml	Fiole de 10 ml = 463,10 \$ Fiole de 50 ml = 2305,50 \$ Coût de 1 mg = 4,63 \$

Coût de traitement par patient (1,73 m²)

Médicament	Doses moyennes	Coût/traitement	Coût total
Rituximab	375 mg/m ² iv q3 mois x 8 doses	3000 \$	24 000 \$ sur 2 ans (Posologie Van Oers)
	375 mg/m ² iv q2 mois x 12 doses	3000 \$	36 000 \$ sur 2 ans (Posologie PRIMA)

Il est important de mentionner que le fait d'administrer le rituximab selon le schéma de l'étude PRIMA représente une augmentation des coûts de 50 % par rapport à l'administration selon le schéma de Van Oers. Toutefois, il est impossible pour nous d'évaluer la supériorité d'un schéma par rapport à l'autre, et on ne peut pas comparer les deux études, car les populations sont différentes : la première traitait des patients en première intention, alors que la seconde traitait des patients avec un lymphome récidivant ou réfractaire.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Le lymphome folliculaire est une maladie indolente qui, avec les récentes avancées thérapeutiques, peut évoluer sur plusieurs années. Pour cette raison, il peut être difficile d'évaluer la survie globale après une première intention de traitement, car ces patients peuvent souvent vivre plus d'une décennie en raison de l'aspect chronique de la maladie, contrairement à quelques années pour les patients qui en sont à une deuxième ou à une troisième intention de traitement. Le suivi relativement court des études en première intention de même que l'utilisation de thérapies subséquentes ont pu faire en sorte que les différences au niveau de la survie sans progression ne se sont jamais traduites en différences de survie globale, contrairement aux études portant sur le lymphome réfractaire ou récidivant.

Du fait qu'aucune étude n'a comparé les différentes posologies entre elles, il est difficile de conclure à la supériorité claire d'une option par rapport aux autres. Les études de pharmacocinétique, quoiqu'elles soient intéressantes, n'ont pas été suivies d'études cliniques bien structurées utilisant les mêmes stratégies de traitement, ce qui laisse place à l'interprétation dans l'analyse de leurs résultats. Certains chercheurs ont jugé qu'une administration de rituximab tous les trois mois était suffisante comme traitement d'entretien pour prévenir la progression de la maladie, alors que d'autres, avec les mêmes données, ont considéré qu'une dose tous les deux mois était nécessaire.

D'un point de vue scientifique, le PGTM préfère utiliser les données probantes propres à chaque population, soit la posologie utilisée dans l'étude PRIMA pour les patients ayant répondu à un traitement d'induction en première intention pour un lymphome folliculaire (grade 1 à 3a), ayant au moins un critère de charge tumorale élevée (*high tumor burden*), un statut de performance (ECOG) égal ou inférieur à 2 et une espérance de vie d'au moins six mois et la posologie de Van Oers pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire, ayant répondu à un traitement d'induction.

Faits à considérer

- Plusieurs études de phase II et III qui ont évalué le rituximab comme traitement d'entretien selon des schémas de traitements différents ont démontré des bienfaits sur le plan de la survie sans progression de la maladie, que ce soit en première intention de

traitement ou pour les patients souffrant d'une maladie récidivante ou réfractaire.

- Des avantages sur le plan de la survie globale n'ont été démontrés que pour les patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire. Pour l'instant, aucun avantage portant sur la survie globale n'a pu être démontré avec le rituximab en entretien suite à une première intention de traitement chez ces patients, probablement à cause de l'évolution naturelle de la maladie et de son pronostic à long terme. Des données suite à un plus long suivi permettront probablement d'avoir une idée plus claire des effets sur la survie globale de cette population.
- La pratique usuelle au Québec veut qu'on administre en première intention de traitement une chimiothérapie à base de CHOP ou de CVP en combinaison avec le rituximab.
- Aucune étude ne compare les posologies d'entretien du rituximab entre elles. Il en résulte que la posologie et la durée de traitement optimales n'ont pas encore été établies.
- Les effets indésirables à long terme du rituximab ne sont pas négligeables. Un suivi serré des patients traités est nécessaire, particulièrement au niveau des lymphopénies, des taux d'immunoglobulines et des risques d'infection. De plus, les études excluaient les patients porteurs du VIH. Il n'y a pas de données publiées concernant cette population.
- Dans l'état actuel des connaissances, un traitement d'entretien avec le rituximab n'est pas indiqué pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire dont la maladie n'a pas répondu à un traitement d'induction (maladie stable ou progression).
- Quant aux patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant une charge tumorale faible (donc exclus de l'étude PRIMA) pour lesquels il aurait été jugé nécessaire de traiter plutôt que de faire un suivi selon l'approche standard *watch and wait*, nous attendons la publication des résultats finaux de l'étude RESORT. Pour l'instant, les résultats préliminaires tendent à démontrer qu'un retraitement avec du rituximab au moment de la progression serait aussi efficace qu'un traitement d'entretien tout en permettant de limiter l'utilisation de nos ressources.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien
des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Avis scientifique du PGTM

À la lumière des données publiées, le PGTM recommande le recours à un traitement d'entretien au rituximab pour :

- les patients atteints d'un lymphome folliculaire de novo présentant une charge tumorale initiale élevée et ayant répondu (réponse complète ou partielle) à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab¹. En regard des données probantes actuellement disponibles, la posologie recommandée est de 375 mg/m² tous les deux mois pendant deux ans.

Dans cette population en particulier, la question concernant l'administration aux deux ou trois mois a longuement été débattue. Sans avoir fait l'unanimité, l'administration aux deux mois est ressortie favorite en raison de l'absence de littérature claire sur l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien aux trois mois à la suite d'un traitement de première intention. Le PGTM espère que des études futures, comparant directement ces deux régimes posologiques, permettront d'éclaircir la question.

- les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant ayant répondu (réponse complète ou partielle) à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison ou non avec le rituximab². La posologie recommandée est de 375 mg/m² tous les trois mois pendant deux ans.

Les patients doivent présenter un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2 et avoir une espérance de vie d'au moins six mois au début du traitement d'entretien.

À moins que le rituximab ne soit utilisé dans un contexte de recherche clinique, chaque période de traitement d'entretien doit durer deux ans au maximum ou jusqu'à la progression de la maladie.

Puisque le traitement d'entretien avec le rituximab faisant suite à un traitement de première intention n'a démontré aucun bienfait sur le plan de la survie globale, il est important que le clinicien discute avec le patient des avantages et des risques associés au traitement d'entretien afin qu'une décision éclairée puisse être prise. Le patient doit notamment être mis au courant des risques accrus d'infection et des autres effets secondaires potentiels en regard des avantages sur le plan de la survie sans progression de la maladie.

Avis du PGTM à la suite de l'évaluation pharmacoeconomique

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs pharmacoeconomiques les recommandations finales diffèrent de l'avis scientifique.

Considérant:

- L'impact budgétaire important lié à l'utilisation de la posologie de 375 mg/m² aux deux mois plutôt qu'aux trois mois (de 960 000 à 1 080 000 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Qu'une supériorité d'un régime par rapport à l'autre suite à une première intention de traitement n'a pas été établie selon l'analyse du comité scientifique;
- Que les organismes Cancer Care Ontario et le British Columbia Cancer Agency recommandent l'utilisation de la posologie aux trois mois suite à une première intention de traitement.

Le PGTM recommande les posologies de rituximab suivantes en traitement d'entretien de la réponse suite à un traitement d'induction chez les patients présentant un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2 et ayant une espérance de vie d'au moins six mois au début du traitement d'entretien.

- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire de novo présentant une charge tumorale élevée et ayant répondu à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab :
 - Rituximab 375 mg/m² I.V. aux trois mois pour 8 doses
- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant ayant répondu à un traitement d'induction à base de chimiothérapie en combinaison avec le rituximab :
 - Rituximab 375 mg/m² I.V. aux trois mois pour 8 doses

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

SECTION 10. RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- Études cliniques de phase II ou III.
- Articles résumés, monographies pour la pharmacologie.
- Consensus d'experts.
- Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé.
- Recherche de données économiques.

SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Ghislain Bérard, pharmacien,
Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke
(CHUS)

Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec
Nathalie Letarte, pharmacienne,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
(CHUM)

Révision expert

Dr Bernard Lemieux, hémato-oncologue
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
(CHUM)

Dr Bernard Lemieux déclare avoir reçu dans le passé du financement pour de la formation ainsi que des honoraires de la part de la compagnie Roche pour sa participation à un comité consultatif, avoir agi à titre de consultant ou d'expert et avoir donné des présentations cliniques en rapport avec le rituximab.

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 4 avril 2013.

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dre Louise Deschênes, CHU de Québec
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Marie-Claude Michel, CHU de Québec
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en : mars 2014

**Disponible sur le site web du PGTM :
www.pgtm.qc.ca**



ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

Utilisation textuelle d'autres documents

Des portions de ce document ont été reprises textuellement des évaluations PGTM suivantes :

- **Rituximab (Rituxan[®]) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires**

rédigé par Nathalie Letarte, pharmacienne au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 8 novembre 2007.

Bibliographie

1. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial.[Erratum appears in Lancet. 2011 Apr 2;377(9772):1154]. Lancet 2011;377:42-51.
2. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus R, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006;108:3295-301.
3. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, Weigert O, Lenz G, Unterhalt M. Current management of follicular lymphomas. British Journal of Haematology 2007;136:191-202.
4. Hoffmann-La Roche Ltée. MONOGRAPHIE - Rituxan(R) (Rituximab). Date de révision: Le 7 août 2009 Disponible au: <http://www.rochecanadacom> Consulté en ligne le 21 décembre 2012.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Rituximab. 2013, document consulté en ligne le 24 janvier 2013.
6. European Medicines Agency (EMA). MabThera (rituximab). 2013, document tel que consulté en ligne le 24 janvier 2013.
7. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Rituximab. Liste des médicaments - Établissement 2012, disponible en ligne le 24 janvier 2013:Annexe IV - 51.
8. Ghilmini M, Schmitz S, Cogliatti S, al. e. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly X 4 schedule. Blood 2004;103:4416-23.
9. Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. Journal of Clinical Oncology 2010;28:4480-4.
10. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2002;20:4261-7.
11. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy Versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma—A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Journal of Clinical Oncology 2005;23:1088-95.
12. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. Journal of Clinical Oncology 2010;28:2853-8.
13. Yared J, Kimball A, Baer M, Bahrain H, Auerbach M. Rituximab maintenance Therapy Until Progression After Rituximab and Chemotherapy Induction in Patients With Follicular Lymphoma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2013;24 janvier 2013 (Epub ahead of print).
14. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology 1998;9:995-1001.



ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

15. Gordan LN, Grow WB, Pusateri A, Douglas V, Mendenhall NP, Lynch JW. Phase II Trial of Individualized Rituximab Dosing for Patients With CD20-Positive Lymphoproliferative Disorders. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:1096-102.
16. Kahl B, Williams M, Fangxin H, Gascoyne R, . SH. Preliminary Pharmacokinetic (PK) Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402: Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial (RESORT). . *Blood* (ASH Annual Meeting Abstract) 2007.
17. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1607-14.
18. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, al. e. Rituximab Maintenance Compared With Observation After Brief First-Line R-FND Chemoimmunotherapy With Rituximab Consolidation in Patients Age Older Than 60 Years With Advanced Follicular Lymphoma: A Phase III Randomized Study by the Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3351-9.
19. Kahl B, Hong F, Williams M, al e. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting 2011;Abstract LBA-6. Presented December 13, 2011.
20. Ardeshtna K, Qian W, Smith P, al e. An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grade 1, 2 and 3a). A preliminary analysis. . *Blood* (ASH Annual Meeting Abstract) 2010 Abstract #6 Session plénière.
21. van Oers MHJ. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:826-33.
22. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-8.
23. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:1799-806.
24. Palla A, Hamadani M. Rituximab maintenance versus retreatment in follicular lymphoma. *Hematological Oncology* 2012;30.
25. Nabhan C, Smith SM, Kahl BS. Maintenance rituximab in follicular non-Hodgkin lymphoma: facts and controversies. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53:770-8.
26. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:1103-8.
27. Fogarty G, Bayne M, Bedford P, al. e. Three cases of activation of cutaneous squamous-cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clinical Oncology* 2006;18:155-6.
28. Tesfa D, Gellius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. *Medical Oncology* 2008;25:374-9.
29. Santé Canada. Avis sur les médicaments. Association possible de RITUXAN (rituximab) avec la réactivation de l'hépatite B. 24 juillet 2004.
30. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focossi D, al. e. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
31. Santé Canada. RITUXAN (rituximab) - La nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Steven-Johnson - Pour les professionnels de la santé. 2013;25 février 2013.



ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

32. Cancer care Ontario. RITU(MNT) Regimen. CCO Formulary 2013, document disponible sur site web en date du 23 janvier 2013.
33. BC Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for Maintenance Rituximab for Indolent Lymphoma. BC Cancer Agency Protocol Summary ULYRMTN 2013, document disponible sur site web en date du 23 janvier 2013.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline version 1.2013 Follicular Lymphoma. 2013, document disponible sur site web en date du 23 janvier 2013.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). TA226 Lymphoma (follicular non-Hodgkin's) - rituximab: guidance. 2011, document disponible sur site web en date du 23 janvier 2013.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). TA137 Lymphoma (follicular non-Hodgkin's) - rituximab: Guidance. 2010, document disponible sur site web en date du 23 janvier 2013.
37. Hainsworth JD. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: interim follow-up of a multicenter phase II trial. *Seminars in Oncology* 2002;29:25-9.
38. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, et al. Brief Chemoimmunotherapy R-FND with Rituximab Consolidation Followed by Randomization Between Rituximab Maintenance Vs Observation As First Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Follicular Lymphoma (FL): Final Results of a Prospective Randomized Trial by Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2011;118.
39. Hornberger J, Chien R, Friedmann M, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53:2371-7.
40. Maturi B, Mikhael JR, Dunlop WCN, Tilden DT, Wong L. Maintenance Therapy with Rituximab for Follicular Lymphoma Is Cost-Effective - A Canadian Perspective. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:343-.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Auteurs- Année	N	Méthodologie	Population	Traitement d'induction	Posologie et durée	Résultats (Rituximab entretien (RE) vs observation (OBS))	Effets indésirables (EI) Commentaires
Salles ¹ 2010 PRIMA	1217	Étude de phase III, répartition aléatoire, multicentrique	Lymphome folliculaire en 1 ^{re} intention avec charge tumorale élevée (voir dans annexe 4 les critères de charge tumorale élevée) Stade 1 à 3a	R-CVP x 8, R-CHOP x 6 ou R-FCM x 6	R 375 mg/m ² tous les 2 mois x 2 ans (12 doses) vs Observation	<p>Analyse ITT (n=1018) RE : 505 patients vs OBS : 513 patients</p> <p>Temps médian avec progression : NA vs 48,3 mois</p> <p>À 3 ans :</p> <p>Survie sans progression (PFS): 74,9 % vs 57,6 % (HR = 0,55; p < 0,001) NNT = 5,97</p> <p>Survie globale (OS) : 94,9 % vs 94,2 % (HR = 0,88; p = NS) NNT = 142,9</p> <p>Pas de différence de scores de qualité de vie</p>	<p>EI (tous grades confondus) 56 % (groupe rituximab) vs 37 % (groupe observation)</p> <p>EI grade 3-4 24 % vs 17 %</p> <p>Neutropénie grade 3 ou 4 : 4 % vs 1 % Infection grade 3 ou 4 : 4 % vs 1 %</p> <p>4 patients (1 %) ont cessé le rituximab d'entretien à la suite d'une infection (vs 0 dans le groupe observation)</p> <p>Dernier commentaire : Étude de phase III de qualité; 1^{re} à évaluer R-induction suivi de RE</p>

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Auteurs- Année	N	Méthodologie	Population	Traitement d'induction	Posologie et durée	Résultats (Rituximab entretien (RE) vs observation (OBS))	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hochster ¹⁷ 2009 ECOG1496	387	Étude de phase III, répartition aléatoire	Lymphome indolent en 1 ^{re} intention Folliculaire = 282	CVP	R 375 mg/m ² chaque semaine x 4 doses tous les 6 mois pendant 2 ans (16 doses) vs Observation	Analyse ITT (n=322) RE : 158 patients vs OBS : 153 patients Temps médian avec progression : 4,3 ans vs 1,3 an (HR = 0,4) À 3 ans (population entière) n=311: Survie sans progression (PFS) : 68 % vs 33 % (HR = 0,4; p < 0,001) NNT = 2,86 Survie globale (OS) : 92 % vs 86 % (HR = 0,6) p = 0,05 NNT = 16,67 À 3 ans (population lymphome folliculaire) n=282: Survie sans progression (PFS) : 64 % vs 33 % (HR = 0,4; p < 0,001) Survie globale (OS) : 91 % vs 86 % (HR = 0,6) p = 0,08	Neutropénie grade 3 ou 4 : 3 % vs 1 % Infection grade 3 : 1 % vs 1 % Dernier commentaire : Étude de phase III. Données difficiles à évaluer dans contexte actuel, car pas de rituximab donné dans la phase d'induction
Hainsworth ³⁷ 2002	62 (46)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire indolent ou lymphocytaire stade II, III ou IV en première intention ou stade I ou II si récurrence après radiothérapie (38 patients avec lymphome folliculaire)	Induction avec R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses	Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses tous les 6 mois <i>ad</i> progression ou maximum x 4 cycles	Survie sans progression Suivi médian de 30 mois Survie actuarielle : 34 mois Survie sans progression à 1 an : 69 % à 2 ans : 64 %	62 pts au départ, 60 évaluable, 55 avec réponse ou maladie stable, 46 auraient reçu au moins une dose d'entretien, résultats pour l'ensemble de tous les patients. 74 % des patients ont au moins reçu une dose d'entretien EI grade 1-2 lors du traitement d'induction Fièvre 18 % Frissons 26 % Nausées 21 % Réaction liée à l'infusion 6 % EI lors du traitement d'entretien Aucun effet grade 3-4

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Auteurs- Année	N	Méthodologie	Population	Traitement d'induction	Posologie et durée	Résultats (Rituximab entretien (RE) vs observation (OBS))	Effets indésirables (EI) Commentaires
Vitolo ³⁸ 2011	242	Phase III, répartition aléatoire	Lymphome folliculaire en 1 ^{re} intention; personnes âgées (60-75 ans)	R-FND x 4 + R hebdo x 4	R 375 mg/m ² tous les 2 mois x 4 vs observation	Analyse ITT (n=202) RE : 101 patients vs OBS : 101 patients Suivi médian = 34 mois À 2 ans : Survie sans progression (PFS) : 81 % vs 69 % NNT = 8 Survie globale (OS) : Non spécifiée dans la publication, seulement 9 décès post-randomisation (27 au total dans l'étude), mais aucune indication du nombre de décès dans chaque groupe.	Dans la phase RE vs OBS (toxicité grade 3-4) : - neutropénie : RE= 14 patients OBS = 1 patient - Évènements cardiaques : RE = 4 patients OBS = 5 patients - Infection : RE = 1 patient OBS = 3 patients Dernier commentaire : Données difficiles à évaluer dans contexte actuel, car FND donné en induction n'est pas un traitement standard au Québec
Kahl ¹⁹ 2011 RESORT	384	Étude de phase III, répartition aléatoire	Lymphome folliculaire en 1 ^{re} intention de traitement avec faible charge tumorale (voir critères en annexe 4)	R hebdo x 4 doses	R 375 mg/m ² tous les 3 mois (<i>ad</i> progression) vs Observation puis nouveau traitement avec R 375 mg/m ² hebdo x 4 doses lors de progression	Analyse ITT (n=274) RE : 140 patients vs OBS : 134 patients Nombre de doses de R moyen (y compris les 4 en induction) 15,8 (écart 5-31) vs 4,5 (<i>range</i> 4-16) Après suivi médian de 3,8 ans Temps médian avant échec du traitement : 3,9 ans vs 3,6 ans À 3 ans : Survie sans chimiothérapie : 95 % vs 86 % NNT = 11,1 Après 1 an, pas de différence dans les résultats de la qualité de vie et de l'anxiété	Toxicité de grade 3-4 chez moins de 5 % des patients (groupe non spécifié) 1 décès survenu dans chaque groupe pendant l'étude Commentaire : Abrégé. Lymphomes avec charge tumorale faible ne sont pas traités habituellement. Approche <i>watch and wait</i> privilégiée.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Auteurs- Année	N	Méthodologie	Population	Traitement d'induction	Posologie et durée	Résultats (Rituximab entretien (RE) vs observation (OBS))	Effets indésirables (EI) Commentaires
Ardeshta ²⁰ (Abrégé présenté à l'ASH en 2010) publication à venir	463	Étude de phase III, répartition aléatoire, multicentrique	Lymphome folliculaire de grade 1 à 3a asymptotique, ECOG 0-1	Observation vs Rituximab 375 mg/m ² q semaine x 4 doses	R 375 mg/m ² tous les 2 mois x 2 ans (12 doses) vs Observation	<p>Analyse ITT (n=463) OBS : n=187 R x 4 : n=84 R x 4 + RE : n=192</p> <p>Temps médian avant début d'une nouvelle thérapie : OBS = 32 mois R x 4 = NA R x 4 + RE = NA</p> <p>À 3 ans : Survie sans progression OBS = 46 % R x 4 = 79 % R x 4 + RE = 89 %</p> <p>Survie globale (OS) : OBS = 95 % R x 4 = 95 % R x 4 + RE = 95 %</p> <p>Pas de différence de scores de qualité de vie, mais groupe OBS plus anxieux de développer maladie agressive dans le futur</p>	<p>Effets indésirables de grade 3-4 : 14 probablement ou définitivement 2^{aire} au rituximab</p> <p>Groupe R x 4 + RE : 6 infections de grade 3 3 bronchospasmes 4 épisodes de neutropénie grade 3 ou 4 (1 résultant en sepsis)</p> <p>Commentaire : Abrégé. Lymphomes avec charge tumorale faible ne sont pas traités habituellement. Approche <i>watch and wait</i> privilégiée.</p>

Légende : R : rituximab; hebdo : hebdomadaire; NA : non atteint; CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone; CHOP : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone; FCM : fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; ITT : *Intention to treat* (Intention de traiter); PFS : *Progression free survival* (survie sans progression); OS : *Overall survival* (Survie globale); NNT : *Number needed to treat* (nombre à traiter pour prévenir un événement); HR : *Hazard ratio* (Rapport des risques instantanés); q : à chaque

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

ANNEXE 2 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES SUR LE LYMPHOME RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANT

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Van Oers 2006 ²	465 (334)	Phase III, répartition aléatoire, ouverte	Lymphome folliculaire indolent, stade III ou IV en première intention ou en récurrence après un maximum de 2 lignes de traitement sans anthracyclines	1 ^{re} répartition aléatoire : R-CHOP x 6 vs CHOP x 6 2 ^e répartition aléatoire groupes RC ou RP : R 375 mg/m ² iv tous les 3 mois x 8 doses Ou observation	1^{re} répartition aléatoire : Taux réponse RG 85,1 % vs 72,3 % (p < 0,001) CR 29,5 % vs 15,6 % (p < 0,001) Suivi médian de 39,4 mois Survie sans progression 33,1 mois vs 20,2 mois (p < 0,001) 2^e répartition aléatoire : Suivi médian de 33,3 mois Survie sans progression 51,5 mois vs 14,9 mois (p < 0,001) Survie globale à 3 ans 85 % vs 77 % (p = 0,011)	Patients ayant reçu CHOP à l'induction Survie sans progression 42,2 mois vs 11,6 mois (p < 0,001) Patients ayant reçu R-CHOP à l'induction Survie sans progression 51,8 mois vs 23,0 mois (p = 0,04) EI grade 3 ou 4 : traitement induction Neutropénie 54,7 % vs 48,2 % EI phase d'entretien Neutropénie : 10,8 % vs 5,4 % Infection grade 3 ou 4 : 9 % vs 2,4 %
Van Oers 2010 ¹² (mise à jour)	Idem	Idem	Idem	Idem	Suivi médian de 6 ans depuis 2^e répartition aléatoire Survie sans progression 3,7 ans vs 1,3 an (p < 0,0001) Survie globale à 5 ans 74,3 % vs 64,7 % (p = 0,07)	Seulement 3 % de perte au suivi (c.-à-d. absence de données depuis au moins 1 an) Patients ayant reçu CHOP à l'induction Survie sans progression 3,1 ans vs 1 an (p < 0,001) Survie globale HR = 0,59; p = 0,05 Patients ayant reçu R-CHOP à l'induction Survie sans progression 4,4 ans vs 1,9 an (p = 0,043) Survie globale HR = 0,80; p = 0,42 Dans étude de sous-groupe exploratoire : Groupe avec maladie <i>bulky</i> : pas d'avantage de survie sans progression EI phase d'entretien Neutropénie : 11,5 % vs 6,0 % Infection grade 3 ou 4 : 9,7 % vs 2,4 %

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Forstpointer 2006 ²²	319 (176)	Étude de phase III, ouverte, répartition aléatoire	Lymphome folliculaire avancé ou récidivant ou réfractaire et lymphome du manteau	1 ^{re} répartition aléatoire : FCM +/- R x 4 cycles Si réponse objective ou maladie stable : 2 ^e répartition aléatoire : R 375 mg/m ² iv q semaine x 4; 3 mois et 9 mois après induction Ou observation	Première répartition aléatoire interrompue après 147 patients car R-FCM plus efficace que FCM Survie à 3 ans (n=176) 77 % vs 57 % (p = 0,1) Durée réponse (après suivi médian de 26 mois) : non atteinte (R) vs 17 mois (observation)	EI phase d'entretien Grade 1 et 2 Infection 24 % Neurotoxicité 13 % Réaction liée à la perfusion 8 % Grade 3 et 4 Granulocytopenie 13 % Lymphocytopenie 22 % Leucocytopenie 10 %
Martinelli ⁹ 2010 SAKK 35/98 (Mise à jour de l'étude de Ghelmini et al. ⁸ publiée en 2004)	202	Étude de phase III, répartition aléatoire	Lymphome folliculaire (64 en 1 ^{re} ligne et 138 en 2 ^e ligne ou plus)	Induction : R hebdo x 4 doses Si réponse : R 375 mg/m ² tous les 2 mois x 4 vs Observation	Suivi médian de 9,5 années Survie sans événements : RE = 24 mois vs OBS = 13 mois Survie sans événements : 5 ans : RE = 27 % vs OBS = 13 % 8 ans : RE = 27 % vs OBS = 5 % (valeur de p non indiquée dans l'étude) Survie globale (9,5 ans) : RE = 68 % vs OBS = 54 % (HR = 0,63; p = 0,0813)	Après 8 ans, 45 % des patients en première intention étaient toujours sans événements (22 % dans le groupe OBS)
Hainsworth 2005 ¹¹	114 (44)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire, indolent et lymphome lymphocytaire (<i>follicular small cleaved</i> (grade 1), <i>follicular mixed small cleaved and large cell</i> (grade 2) SLL) préalablement traités	Induction avec R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 tous les 6 mois <i>ad</i> progression ou maximum x 4 cycles OU traitement lors de la récurrence	Suivi médian de 41 mois Durée de l'effet clinique du : 31,7 mois vs 27,4 mois (p = 0,94) Survie sans progression 31,3 mois vs 7,4 mois (p = 0,007) Survie à 3 ans 72 % vs 68 % (non significatif)	EI grade 3-4 Groupe entretien : 2 patients : réactions liées à la perfusion 1 patient : fatigue patient : neutropénie Groupe retraitement 1 patient : anémie 1 patient : dyspnée

Légende : R : rituximab; hebdo : hebdomadaire; NA : non atteint; CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone; CHOP : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone; FCM : fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; ITT : *Intention to treat* (Intention de traiter); PFS : *Progression free survival* (survie sans progression); OS : *Overall survival* (Survie globale); NNT : *Number needed to treat* (nombre à traiter pour prévenir un événement); HR : *Hazard ratio* (Rapport des risques instantanés); q : à chaque

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

ANNEXE 3 – IMPACT BUDGETAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

L'INESSS avait, en 2007, approuvé le rituximab en traitement d'entretien suite à la publication de l'étude de Van Oers (avec un coût estimé à 25 374 \$ pour deux ans). Dans leur avis au ministre, les responsables de l'INESSS considéraient que l'évaluation du rendement coût-efficacité avec le rituximab en thérapie d'entretien pour des personnes avec lymphome folliculaire en progression s'avérait acceptable puisque le traitement d'entretien avec le rituximab retardait significativement les prochaines récurrences. Le Conseil avait considéré que ce traitement (à la posologie de 375 mg/m² à tous les trois mois) rencontrait le critère de la justesse du prix.

Impact budgétaire

Le calcul de l'impact budgétaire pour les quatre CHU du Québec traitant des patients adultes tient compte de l'hypothèse selon laquelle la posologie de l'étude PRIMA (soit 12 doses) serait privilégiée par rapport à la posologie Van Oers (8 doses) pour les patients ayant reçu une première ligne de traitement. Ces patients se verraient donc recevoir quatre doses de rituximab supplémentaires sur une période de deux ans (donc deux par année).

La dépense annuelle associée à l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien après une première ligne de traitement pour les CHU du Québec traitant des patients adultes comporte une certaine variabilité en raison du manque de données précises sur le nombre de patients potentiels. En nous basant sur les données de la revue d'utilisation du rituximab faite en 2010 et sur une variation d'environ 10 % du nombre de nouveaux cas, nous estimons que le nombre de patients par année se situe entre 160 et 180 (ou 80 à 90 nouveaux cas par année traités pendant deux ans) pour les quatre CHU. Le coût d'utilisation de la posologie de PRIMA se situerait entre 960 000 et 1 080 000 \$ supplémentaires par année par rapport à l'utilisation de la posologie de Van Oers pour l'ensemble des quatre CHU.

Données pharmacoéconomiques

Lymphome folliculaire en première ligne

La recherche dans la littérature médicale n'a pas permis de trouver d'études pharmacoéconomiques analysant le traitement de maintien avec du rituximab pour des patients atteints de lymphome folliculaire faisant suite à un traitement de première ligne dans un contexte canadien.

Le PGTM a tout de même identifié une analyse pharmacoéconomique américaine qui évaluait le traitement d'entretien faisant suite à un traitement de première intention en utilisant le modèle de Markov.

Cette analyse a été réalisée dans le but de faire une évaluation du rapport coût-efficacité du traitement d'entretien du lymphome folliculaire avec le rituximab par rapport à l'observation à l'aide des données de l'étude PRIMA. Les auteurs ont fait leurs calculs en émettant l'hypothèse que les avantages observés dans l'étude PRIMA étaient maintenus jusqu'à six ans, après quoi le risque pour les patients ayant reçu le traitement d'entretien rejoignait celui des patients assignés à l'observation³⁹.

En se basant sur le meilleur scénario possible (*best-case scenario*) dans lequel le traitement d'entretien augmentait la survie sans progression de 1,5 année et la survie globale de 1,21 année (augmentation des années de vie ajustées pour la qualité de vie (AVAQ) de 1,11 an), les auteurs ont évalué que l'augmentation du coût du traitement d'entretien était de 31 934 \$US par année de vie sauvée et de 34 842 \$ US par AVAQ. Ces sommes étaient inférieures aux montants normalement acceptés par les patients-payeurs en oncologie aux États-Unis (100 000 \$US). Le traitement d'entretien avec le rituximab a donc été considéré comme une option efficace en fonction du coût.

Nous devons par contre être prudents avec cette étude, car elle repose sur une hypothèse d'augmentation de survie et non sur des chiffres avérés. Les auteurs ont extrapolé les résultats de l'étude PRIMA comme si les avantages sur le plan de la survie sans progression à trois ans se traduisaient en survie globale et se poursuivaient jusqu'à six ans.



ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

Lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant

Une analyse pharmacoéconomique du rapport coût-efficacité a été effectuée en Ontario entre le traitement d'entretien du lymphome folliculaire avec le rituximab et l'observation seule⁴⁰.

Les données d'efficacité, d'effets indésirables, de survie et de traitements lors de la rechute de même que le nombre médian de doses ont été tirés de l'étude de Van Oers. Les données portant sur la qualité de vie ont été tirées d'une autre étude réalisée par le fabricant. Les coûts sont exprimés en dollars canadiens.

Certaines hypothèses ont été retenues pour l'analyse : premièrement, l'avantage que procure le traitement disparaîtrait après cinq ans, deuxièmement, un patient devrait recevoir en moyenne un traitement chaque deux ans et, troisièmement, une fois que la maladie progresse, le patient demeurerait dans cet état. Pour une amélioration de survie de 0,932 an, une AVAQ de 0,839, des coûts *différentiels* de 17 136 \$, on obtient un ratio de 20 428 \$, ce qui représente une option dont le rapport coût-efficacité est favorable.

Ces données sont fournies à titre indicatif seulement. Des différences importantes dans l'organisation et les coûts des soins de santé entre les États-Unis, l'Ontario et le Québec font de l'application de cette analyse au système de santé québécois un exercice périlleux.



ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{MD}) pour le traitement d'entretien
des patients atteints de lymphome non hodgkinien de type folliculaire

ANNEXE 4 - DÉFINITIONS

Charge tumorale élevée (*high tumor burden*) selon le Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF)

Un patient est considéré comme ayant une charge tumorale élevée s'il répond à l'un des critères suivants :

- Maladie de type *bulky* (c.-à-d. une lésion mesurant 7 cm ou plus)
- Trois ganglions différents mesurant 3 cm ou plus
- Symptômes de splénomégalie
- Compression d'un organe par la tumeur
- Épanchement pleural ou péritonéal
- Augmentation des concentrations sériques de lactate déshydrogénase ou de β 2-microglobuline
- Présence de symptômes B (fièvre inexplicée, sueurs nocturnes importantes et perte de poids inexplicée)

Charge tumorale faible (*low tumor burden*)

Un patient est considéré comme ayant une charge tumorale faible s'il ne répond à aucun des critères de charge tumorale élevée.

Statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Échelle et critères utilisés par les médecins traitants et les chercheurs pour déterminer la progression de la maladie et la manière dont la maladie affecte la qualité de vie des patients

Grade	Statut de performance
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Capable d'un travail léger ou de nature sédentaire (ex : travaux domestiques légers, travail de bureau).
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable de travailler. Debout plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit ou à une chaise plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins. Alité ou confiné à une chaise toute la journée.
5	Décédé

Traduction du site www.ecog.org/general/perf_stat.html