



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

^{90}Y -IBRITUMOMAB (ZEVALIN[®])

ET

^{131}I -TOSITUMOMAB (BEXXAR^{MC})

dans le traitement du lymphome non-hodgkinien
de type B, folliculaire

Évaluation complète



AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa 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 ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	6
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	7
⁹⁰ Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN	7
¹³¹ I-TOSITUMOMAB	8
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	9
⁹⁰ Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN	9
3.1 Mécanisme d'action ¹⁷	9
3.2 Posologie et administration ²¹	10
¹³¹ I-TOSITUMOMAB	10
3.3 Mécanisme d'action	10
3.4 Posologie et administration	10
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	12
4.1 Paramètres pharmacocinétiques ¹	12
4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués	12
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	13
5.1 État de la littérature dans le traitement du LNH folliculaire ou faible grade	13
5.2 Comparaison des deux anticorps- isotopes 1, 19, 23, 24	13
5.3 Description des études retenues	14
5.4 Évaluation de la qualité méthodologique	16
5.5 Tableau sommaire des études retenues	17
5.6 Études non-retenues disponibles sous forme d'abrégés uniquement	28
5.7 Études à venir	28
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	30
6.1 Effets indésirables ¹	30
6.2 Précautions et contre-indications	31
6.3 Données disponibles dans la grossesse	33
6.4 Données disponibles dans l'allaitement	34
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	35
7.1 Coûts d'acquisition pour les hôpitaux	35
7.2 Calcul de l'impact budgétaire pour les CHUs	36
7.3 Données pharmacoéconomiques	37
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	38
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	42
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	43
ANNEXE 1 CRITERES DE SELECTION DES ETUDES	47
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	48
ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES	49
ANNEXE 4 TRADUCTION DE TERMES COURAMMENT EMPLOYÉS EN ONCOLOGIE	50
ANNEXE 5 PRÉPARATION DES ANTICORPS ET DES ISOTOPES	51

SOMMAIRE

La radio-immunothérapie est définie comment une modalité de traitement qui consiste à livrer une dose de radiation cytotoxique à des cellules tumorales à l'aide d'anticorps qui se lient à un antigène tumoral spécifique ou associé¹. L'anticorps joue un double rôle : activité anticancéreuse intrinsèque et transporteur du radioisotope. L'activité de l'anticorps monoclonal est donc combinée à la cytotoxicité reliée à l'émission de radiation.

La majorité des études disponibles ont évalué l'efficacité du Bexxar^{MC} ou du Zevalin^R chez de petits échantillons de patients soigneusement sélectionnés. Plusieurs de ces études n'étaient pas randomisées et souvent, aucun groupe comparateur n'était utilisé. De plus, la stratégie d'utilisation de la radio-immunothérapie varie selon les études. Dans certains cas, la radio-immunothérapie est employée après d'autres régimes de chimiothérapie après un échec ou une récurrence de la maladie alors que dans d'autres cas la radio-immunothérapie est utilisée comme première ligne de traitement.

⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan		
Posologie	Jour 1 : Rituximab 250mg/m ² IV Jour 8 : Rituximab 250mg/m ² IV Dans les 4 heures suivants : ⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan IV Plaquettes normales : 0,4 mCi/kg Plaquettes 100-149 000/ul : 0,3 mCi/kg Dose max : 32 mCi	
Évidences cliniques (Witzig TE et al, JClinOnc 2002) ² , (Gordon LI et al, Clin Lymph 2004) ³ (population « naïve » au rituximab)		
	⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan	Rituximab
Taux de réponse globale	80% [IC95 68,1%-87,7%]	56% [IC95 43,4-67,4] p=0,002
Temps jusqu'à progression	10,6 mois [IC95 0,8-67,2+]	10,1 mois [IC95 0,7-61,9+] p=0,26 Médiane
Durée de la réponse	23,3 mois [45-65,6+]	10,9 mois [5,1-60,3+] p=0,209
Neutropénie	30 %	24% (protocole R-CVP) ⁴
Thrombocytopénie gr 3	10 %	1,2% (protocole R-CVP) ⁴
Coûts par traitement*	23 252 \$ (1 traitement)	11 707\$ (4 cycles)

*surface corporelle de 1,70 m² (70kg)

Aucune étude randomisée publiée n'a été identifiée pour le ¹³¹I-tositumomab. Les deux études présentées ci-dessous en sommaire sont les études pivots citées dans la monographie de produit.

	¹³¹ I-tositumomab	
	Étude de Kaminski ⁵ (n=60)	Étude de Horning ⁶ (n=40)
Posologie	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000)	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000)
Évidences cliniques		
Taux de réponse globale	65%	68%
Taux de réponse complète	20%	32%
Temps jusqu'à progression ou décès	8,4 mois (IC 95%: 5,1– 12,9) (répondeurs seulement (n =39))	10,4 mois (IC 95%: 5,5– 8,6)
Durée de la réponse*	6,5 mois (IC 95%: 3,1– 11,3)	ND
Neutropénie grade 4	18 %	(18%)
Thrombocytopénie grade 4	22 %	(10%)
Coûts par traitement*	23 350\$	

*Temps écoulé entre la documentation de la première réponse et la documentation de la première progression
ND=non disponible

Aucune étude publiée n'a encore évalué ces deux molécules de façon comparative. Le PGTM juge que les données actuelles ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un agent par rapport à l'autre. Le comité scientifique du PGTM souligne également que les évidences scientifiques concernant les deux produits ne sont pas de même niveau (étude randomisée disponible pour l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan mais pas pour le ¹³¹I-tositumomab).

Recommandation PGTM

Le Bexxar^{MC} et le Zevalin^R ne devraient pas constituer un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien folliculaire ou de bas grade.

Le PGTM recommande que **Zevalin^R** soit disponible dans les CHUs mais réservé pour les indications suivantes :

Patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade ou à cellules B CD 20 positif, récidivant ou réfractaire au rituximab.

Le patient doit avoir tenté 2 lignes de traitement dont au moins une comprenant du rituximab avant l'administration de Zevalin^R.

Le PGTM recommande que **Bexxar^{MC}** soit une option considérée dans les CHUs mais réservé pour les indications suivantes, en soulignant le manque d'étude randomisée disponible en ce moment :

Patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade ou folliculaire transformé ou non à cellules B CD 20 positif, récidivant ou réfractaire au rituximab.

Le patient doit avoir tenté 2 lignes de traitement dont au moins une comprenant du rituximab (à moins de contre-indication) avant l'administration de Bexxar^{MC}.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Les lymphomes folliculaires représentent les lymphomes non-hodgkinien de bas grade les plus fréquents⁷ comptant pour environ le quart des lymphomes non-hodgkinien à cellule B. La maladie typiquement, est caractérisée par une réponse (complète ou partielle) à un traitement qui alterne avec des récives⁸. Le décès survient 9-10 ans après le diagnostic (médiane)⁹. Les options thérapeutiques actuelles incluent l'observation (Watch and wait) la chimiothérapie avec un ou plusieurs agents combinés, la chimiothérapie à forte dose avec greffe de moelle osseuse, la radiothérapie et les anticorps monoclonaux tels le rituximab^{1,10}. La place de la radio-immunothérapie reste donc à établir par rapport aux autres modalités thérapeutiques disponibles.

Cette analyse de la littérature est une évaluation des données probantes (efficacité, innocuité et coûts) pour l'utilisation de l'Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin^R) et de l'Iode-131 tositumomab (Bexxar^{MC}) dans le traitement des lymphomes non-hodgkinien de type B folliculaire. Ces molécules ont fait déjà partie de protocoles de recherches dans plusieurs CHUs au Québec et représentent une nouvelle façon de traiter les patients.

Le PGTM, de par sa méthodologie, inclut uniquement les études publiées dans ses évaluations. La publication d'une étude est jugée essentielle à l'analyse complète des résultats. Les études répondant aux critères d'inclusion à l'exception de la publication complète sont par contre mentionnées afin de faciliter un suivi de la publication éventuelle.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan

Nom générique	ibritumomab tiuxetan
Nom commercial	Zevalin^R
Forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion Ibritumomab tiuxetan 1,6mg/ml (fiole de 2 ml) dans une solution de chlorure de sodium
Nom du fabricant	Berlex Canada Inc.
Classe pharmacologique	Radiopharmaceutique thérapeutique

Statut du médicament auprès de certaines agences réglementaires

	Indications	Date d'approbation
Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada et Information médicale du manufacturier	Radiopharmaceutique thérapeutique	10 Mai 2005
	Pour le traitement des patients avec un lymphome non-hodgkinien de bas grade ou folliculaire à cellules B CD 20 positif, réfractaire ou récidivant, incluant les lymphomes folliculaires réfractaires au rituximab	
Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis)	Lymphome non Hodgkinien, de type B, folliculaire ou transformé de bas grade réfractaire ou récidivant, incluant les lymphomes folliculaires réfractaires au rituximab	19 février 2002
Communauté Européenne (CE)	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non-hodgkinien à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab	16 janvier 2004

Statut du médicament auprès de certaines agences gouvernementales canadiennes

	Indications
Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ¹¹	Inscrit à la liste médicaments – Établissements du 8 février 2006 Avec critère d'utilisation : pour le traitement du LNH folliculaire réfractaire au rituximab
British Columbia Cancer Agency (BCCA) ¹²	Protocole ULYRITZ Pour les lymphomes folliculaires récidivants non contrôlés par: un agent alkylant, la fludarabine, le rituximab, greffe de cellules souches, radiothérapie locale
Cancer care Ontario (CCO)	En cours d'évaluation

¹³¹I-tositumomab

Nom générique	¹³¹ I-tositumomab
Nom commercial	Bexxar ^{MC}
Forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Liquide pour administration intraveineuse
Nom du manufacturier	GlaxoSmithKline
Classe pharmacologique	Antinéoplasique (10:00)

Statut du médicament auprès de certaines agences réglementaires

	Indications	Date d'approbation
Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada et Information médicale du manufacturier	Antinéoplasique radioimmunothérapeutique Traitement du LNH folliculaire de bas grade récidivant ou réfractaire ou transformé exprimant l'antigène CD20 y compris pour les patients réfractaires au rituximab. Bexxar ^{MC} n'est pas indiqué comme traitement de première ligne du LNH CD 20 positif.	Août 2005
Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis) ¹³	Lymphome non Hodgkinien, de type B, folliculaire ou transformé de bas grade réfractaire ou récidivant, incluant les lymphomes folliculaires réfractaires au rituximab Bexxar ^{MC} n'est pas indiqué comme traitement de première ligne du LNH CD 20 positif.	22 décembre 2004
Communauté Européenne (CE) ¹⁴	Le ¹³¹ I-tositumomab a été déclaré « médicament orphelin » par l'agence européenne en 2003 dans le traitement du lymphome folliculaire	14 février 2003

Statut du médicament auprès de certaines agences gouvernementales canadiennes

	Indications
Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ¹¹	Non inscrit à la liste médicaments – Établissements du 8 février 2006
British Columbia Cancer Agency (BCCA) ¹⁵	Protocole ULYRITB Pour les lymphomes folliculaires récidivants non contrôlés par: un agent alkylant, la fludarabine, le rituximab, greffe de cellules souches, radiothérapie locale
Cancer care Ontario (CCO) ¹⁶	Non disponible

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

La radio-immunothérapie est définie comme une modalité de traitement qui consiste à livrer une dose de radiation cytotoxique à des cellules tumorales à l'aide d'anticorps qui se lient à un antigène tumoral spécifique ou associé¹. L'anticorps joue un double rôle : activité anticancéreuse intrinsèque et transporteur du radio-isotope ciblé. L'activité de l'anticorps monoclonal est donc combinée à la cytotoxicité reliée à l'émission de radiation.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan

3.1 Mécanisme d'action¹⁷

L'ibritumomab est un anticorps d'origine murine (à l'origine du rituximab) qui vise l'antigène CD 20 présent sur certaines cellules tumorales. Le mécanisme d'action de l'ibritumomab seul s'apparente donc à celui du rituximab⁴. La part de l'ibritumomab dans l'activité thérapeutique du Zevalin^R n'est pas claire, i.e. effet du lien anticorps-antigène vs effet des radiations administrées. L'anticorps se lie à l'antigène CD 20 sur les lymphocytes B et sert de transporteur pour une « radiothérapie locale »¹⁸. Le tiuxetan est un chélateur qui lie l'anticorps à l'isotope radioactif (Yttrium-90).

Il était auparavant nécessaire (dans les études cliniques) de réaliser une étude de biodistribution (à l'aide de l'Indium-111 ibritumomab tiuxetan) environ une semaine avant l'administration de la dose thérapeutique d'Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan. Cette étape permettait de s'assurer qu'il n'y aurait pas de problème de distribution du médicament et de l'isotope (dosimétrie). Une étude a évalué, comme issue secondaire si l'utilisation de l'Indium-111 ibritumomab tiuxetan était nécessaire pour assurer l'administration sécuritaire de l'Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan¹⁹. Les chercheurs ont démontré pour les patients inclus dans une étude de phase III²⁰, que le Zevalin^R, administré aux doses recommandées, fournissait des doses de radiation acceptable aux organes sains et que la sévérité de la toxicité hématologique est dépendante des réserves de la moelle osseuse. Santé Canada, à l'instar de l'EMA, a approuvé l'administration de l'ibritumomab sans étude de distribution avec l'Indium-111. A noter que la FDA exige toujours l'utilisation du médicament avec administration préalable de l'isotope Indium-111 avant la dose thérapeutique. Cette pratique est pertinente pour minimiser les effets secondaires chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale et chez qui on soupçonnerait une toxicité additionnelle. Le comportement de l'Indium et de l'Yttrium n'a pas été prouvé identique.

Le traitement avec une trousse de Zevalin^R se réalise donc en plusieurs étapes :

Une dose de rituximab est administrée afin de bloquer les récepteurs CD 20 accessibles, de favoriser les liens entre l'ibritumomab et les cellules tumorales et d'éviter « l'uptake » par le système réticuloendothélial dominant au jour 1 (pour ainsi changer et optimiser la biodistribution dans les cellules tumorales).

On procède, une semaine plus tard, au traitement : une dose de rituximab est de nouveau administrée. Dans les quatre heures suivantes : l'⁹⁰Yttrium-ibritumomab tiuxetan est injecté à raison de 0,3 ou 0,4 mCi/kg selon les plaquettes. L'Yttrium-90 attaché à l'ibritumomab émet des rayons β localement (environ 5mm) et possède une demi-vie d'environ 64 heures. Les cellules B seront éliminées de la circulation sanguine en quatre semaines, il faudra 12 semaines pour le début de la récupération de celles-ci et 9 mois pour observer des niveaux normaux de cellules B. Les niveaux d'IgG et IgA demeurent inchangés mais les IgM diminuent et récupèrent après six mois.

3.2 Posologie et administration²¹

3.2.1 Dose adulte

Jour 1 : Pré-médication : diphenhydramine et acétaminophène
Rituximab 250mg/m² IV
Jour 8 (7-9): Pré-médication : diphenhydramine et acétaminophène
Rituximab 250mg/m² IV
Dans les 4 heures suivantes : ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan IV en 10 minutes
Plaquettes normales : 0,4 mCi/kg
Plaquettes 100-149 000/ul 0,3 mCi/kg
Dose max : 32 mCi

3.2.2 Dose pédiatrique

Le Zevalin^R n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

¹³¹I-tositumomab

3.3 Mécanisme d'action

Bexxar^{MC} est un médicament à double action qui associe le tositumomab, un anticorps monoclonal murin cytotoxique à l'égard des cellules tumorales (destruction des cellules cancéreuses), et l'iode 131 (¹³¹I), un agent de radiothérapie administré à la dose convenant aux besoins de chaque patient. L'iode 131 présente un tableau d'innocuité bien établi dans le traitement des affections de la thyroïde. Pour sa part, le tositumomab exerce une activité anti-tumorale intrinsèque. Réunis, ces deux agents forment un anticorps monoclonal murin radiomarqué (¹³¹I-tositumomab) qui se fixe à l'antigène cible CD20 situé à la surface des lymphocytes B (excluant les cellules souches lymphoïde et les plasmocytes matures), amorçant ainsi une réponse immunitaire contre le cancer et administrant une dose de radiation directement sur les cellules tumorales. A noter que la liaison entre le tositumomab et l'iode 131 ne nécessite pas la présence d'un chélateur comparativement à l'ibritumomab. Les mécanismes d'action possibles pour Bexxar^{MC} incluent l'induction de l'apoptose, une cytotoxicité dépendante du complément et une cytotoxicité dépendante de l'anticorps. Les radiations ionisantes émises par l'isotope s'associent à ces mécanismes pour assurer la mort cellulaire des cellules cancéreuses.

3.4 Posologie et administration

La posologie de Bexxar^{MC} doit être individualisée en fonction de la clairance du médicament, ce qui permet l'administration d'une dose de radiation prédéterminée correspondant aux besoins de chaque patient. L'administration de Bexxar^{MC} doit se faire en deux étapes distinctes : une première phase qui est l'étape dosimétrique et une seconde qui est l'étape thérapeutique que l'on administre 7-14 jrs après l'étape dosimétrique. Dans chaque étape, on doit d'abord administrer le Tositumomab seul pour favoriser la biodistribution dans les cellules tumorales, suivi du ¹³¹I-Tositumomab.

A noter que l'administration de Bexxar^{MC} doit absolument être précédée par l'administration d'un agent antithyroïdien pour éviter la toxicité thyroïdienne. Les patients ne devraient pas recevoir la partie dosimétrique du ¹³¹I-tositumomab s'ils n'ont pas reçu au moins trois doses de SSKI, trois doses de solution de Lugol ou une dose de 130mg de comprimé d'iodure de potassium (au moins 24 hres avant l'étape dosimétrique).

La préparation et l'administration du Bexxar^{MC} doivent se faire selon le protocole établi par la compagnie pour diminuer les chances de contamination de l'entourage et du personnel soignant et le patient doit respecter des règles strictes pour plusieurs jours.

3.4.1 Dose adulte

- ◆ Administration d'un agent antithyroïdien : solution SSKI 4 gouttes tid ou solution de Lugol 20 gouttes tid ou comprimés d'iodure de potassium 130mg die. Ces agents doivent être débutés 24 hres avant l'administration de l'étape dosimétrique du ¹³¹I-tositumomab et être continués jusqu'à 2 semaines après l'administration de la dose thérapeutique de ¹³¹I-tositumomab.
- ◆ Étape dosimétrique :
 - Prémédication à recevoir per os, 30 minutes avant l'administration du tositumomab :
 - Acétaminophène 650 mg
 - Diphenhydramine 50 mg
 - Tositumomab 450mg IV dans 50 ml de NS perfusé pendant 60 minutes.
 - ¹³¹I-Tositumomab (5.0 mCi I131 et 35mg tositumomab) IV dans 30ml NS perfusé pendant 20 minutes.
- ◆ Étape thérapeutique : idem
 - Prémédication à recevoir per os, 30 minutes avant l'administration du tositumomab :
 - Acétaminophène 650 mg
 - Diphenhydramine 50 mg
 - Tositumomab 450mg IV dans 50 ml de NS perfusé pendant 60 minutes.
 - ¹³¹I-tositumomab (la dose thérapeutique doit être calculée spécifiquement pour chaque patient selon les résultats de l'étape dosimétrique) perfusé pendant 20 minutes
 - La dose doit être ajustée en fonction des plaquettes :
 - 75 mGy ou 65 mGy si plaquette > 100 X10⁹/L et < 150 X10⁹/L

3.4.2 Dose pédiatrique

Le Bexxar^{MC} n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques¹

Paramètre	Valeurs	
	⁹⁰ Y- ibritumomab tiuxetan	¹³¹ I- tositumomab
T ½ désintégration (heures)	64	193
T ½ ⁹⁰ Y-ibritumomab dans le sang	30	
Élimination	7,2% de l'activité injecté retrouvé dans l'urine après 7 jours	67% de la dose éliminée après 5 jours. 98% de la clairance via urine ²²

La demi-vie prolongée de l'iode-131 implique une exposition prolongée à l'isotope par rapport à l'Yttrium-90. Cependant, la demi-vie plus courte de l'Yttrium-90 diminue la fenêtre de temps entre le temps de préparation du médicament et le temps d'administration au patient. Une déhalogénéation « in vivo » est possible avec l'Iode-131-tositumomab alors que le complexe Yttrium-90-ibritumomab – tiuxetan est relativement stable mais demande un processus de contrôle de la qualité pour s'assurer du succès de cette étape²³.

L'ibritumomab et le tositumomab se lient aux cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le thymus, le tissu splénique, les follicules lymphoïdes des adénoïdes, de même que les nodules lymphoïdes d'autres organes comme le petit et le grand intestin. On n'a pas observé de lien dans les tissus des glandes ou d'autres tissus non-lymphoïdes²¹.

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués

4.2.1 ⁹⁰Y-ibritumomab

Il n'y a pas eu d'études formelles d'interactions médicamenteuses avec le Zevalin^R. Cependant, en raison de la thrombocytopénie sévère qui accompagne souvent le traitement avec ce médicament, il est recommandé de surveiller de très près l'administration de médicaments qui auraient un effet sur l'activité plaquettaire ou la coagulation. Il faut de plus considérer que les vaccins ne sont pas recommandés chez les patients recevant le rituximab (partie intégrante du traitement).

4.2.2 ¹³¹I-tositumomab

Aucune étude formelle n'a été conduite pour évaluer les interactions médicamenteuses avec Bexxar^{MC}. Cependant, en raison de la thrombocytopénie sévère qui accompagne souvent le traitement avec ce médicament, il est recommandé de surveiller de très près l'administration de médicaments qui auraient un effet sur l'activité plaquettaire ou la coagulation. De plus, la sécurité reliée à l'administration de vaccins viraux vivants n'a pas été évaluée suite à l'administration de Bexxar^{MC}. L'habilité des patients à développer une réponse immunitaire suite à l'administration de vaccin n'a pas été évaluée chez les patients ayant reçu Bexxar^{MC22}.

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 État de la littérature dans le traitement du LNH folliculaire ou faible grade

Les lymphomes folliculaires représentent les lymphomes non-hodgkinien de bas grade les plus fréquents⁷ comptant pour environ le quart des lymphomes non-hodgkinien à cellule B. Parmi les antigènes présents sur les cellules tumorales, notons le CD 20 et le CD 10. La maladie typiquement, est caractérisée par une réponse (complète ou partielle) à un traitement qui alterne avec des récurrences⁸. Le décès survient 9-10 ans après le diagnostic (médiane)⁹. Selon le stade de la maladie, une attitude « watch and wait » ou de la chimiothérapie (CVP, CHOP, chlorambucil, fludarabine) sera offerte au patient. Plus récemment, le rituximab (Rituxan^{MD}) s'est ajouté à l'arsenal thérapeutique pour traiter les lymphomes non-hodgkiniens de type B folliculaires plus précocement dans la maladie⁴. Le rituximab semble avoir ouvert la porte à l'immunothérapie et plus spécifiquement à la radioimmunothérapie. Le Zevalin^R représente le premier anticorps monoclonal associé à un isotope à être disponible sur le marché canadien suivi de près par le Bexxar^{MC}.

5.2 Comparaison des deux anticorps- isotopes^{1, 19, 23, 24}

Paramètre	Valeurs	
	⁹⁰ Y-ibritumomab	¹³¹ I-Tositumomab
Chélateur	Tiuxetan	Aucun
Isotopes pour l'imagerie/dosimétrie (émetteur gamma)	Indium-111 (non-obligatoire)	Iode-131
Isotope pour la radio-immunothérapie	Yttrium-90	Iode-131
Radiation	Beta	Beta Gamma
Énergie (MeV)	Beta	0,61
	Gamma	Aucun
« Path length » (mm)	5	1
Anticorps administré au préalable	Rituximab	Tositumomab
Distribution « non-tumorale »	Os, foie	Thyroïde
Administration préalable d'un agent anti-thyroïdien requise	non	oui
Excrétion urinaire	7%	98%

Contrairement au ¹³¹I-tositumomab, il n'est pas nécessaire (non requis par Santé Canada) d'effectuer la dosimétrie avant d'administrer l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan. Ainsi, pour le Bexxar^{MC}, l'Iode-131 sert à la fois pour la dosimétrie et pour administrer la dose de radiothérapie. Il faut aussi noter que le protocole du Zevalin^R prévoit l'administration préalable de rituximab alors que cette étape n'est pas nécessaire pour le Bexxar^{MC}. L'administration de Bexxar^{MC} nécessite tout de même une perfusion d'un anticorps monoclonal (le tositumomab non marqué ou « froid ») à deux reprises soit une fois lors de l'étape dosimétrique et une fois lors de l'étape thérapeutique. Les isotopes utilisés demandent des précautions différentes pour le personnel soignant et les patients (cf section 6.2).

Ce qui est avancé dans la littérature quant aux différences/avantages/inconvénients des deux anticorps-isotopes:

- ◆ Rayon d'émission des isotopes
Des auteurs ont émis l'hypothèse que la distance d'action plus longue des rayons Beta de l'Yttrium serait intéressant dans les lymphomes de type « bulky » alors que l'I-131 aurait un avantage dans les maladies disséminées (< 1cm, micrométastases)²³
- ◆ Les rayons gammas émis par l'Iode-131 demandent plusieurs précautions qui ne sont pas nécessaires avec l'Yttrium (émetteur beta seulement)
 - Une prémédication est nécessaire lors de l'administration de l'I-131 afin de protéger la glande thyroïde.
 - Le patient peut être hospitalisé
 - Le personnel hospitalier doit être protégé, i.e. le patient doit être isolé, le personnel en médecine nucléaire, le personnel infirmier, la famille et les contacts du patient aussi lorsque celui-ci quitte le centre hospitalier.
 - L'administration d'Yttrium-90 peut se faire sur une base ambulatoire
- ◆ L'Iode-131 est moins dispendieux et plus facile à obtenir que l'Yttrium-90 et ne demande pas un chélateur pour réaliser le lien entre l'anticorps et l'isotope. L'Iode-131 a un temps de demi-vie plus long et émet des radiations plus longtemps.
- ◆ Les rayons gamma émis par l'Iode-131 permettent un ajustement de la dose spécifique au patient après avoir calculé la clairance exacte lors de l'étape de dosimétrie²⁵. Cette étape n'est plus requise pour l'⁹⁰Y ibritumomab, certains cliniciens préfèrent tout de même passer par l'étape de dosimétrie pour le Zevalin^R afin de vérifier la distribution du médicament.

5.3 Description des études retenues

⁹⁰Y-ibritumomab

Il faut noter que les études répertoriées dans ce document ont été réalisées en effectuant l'étape de dosimétrie avec l'indium-111 alors que l'avis de conformité reçue par la compagnie au Canada n'exige pas cette étape avant l'administration de la radio-immunothérapie.

5.3.1 Folliculaire ou de faible grade nouvellement traité

La revue de la littérature ne nous a pas permis de repérer des études cliniques où le Zevalin^R a été administré chez des patients sans chimiothérapie préalable.

5.3.2 Folliculaire ou de faible grade traité préalablement

Une étude randomisée² publiée compare l'efficacité du Zevalin^R au rituximab chez des patients ayant reçu en moyenne deux types de chimiothérapie, donc maladie réfractaire ou récidivante traitée surtout avec CHOP ou CVP, mais n'ayant pas été exposés au rituximab. Cette étude de 143 patients (environ 80% de LNH folliculaire, 9% transformé) a démontré une réponse globale au Zevalin^R de 80% (IC95 68,1-87,7) comparativement à 56% pour le rituximab (4 cycles) (IC95 43,4-67,4), p=0,002. Cette étude n'a pas permis cependant, même avec un suivi à long terme²⁰ de démontrer une différence significative quant au temps jusqu'à la progression de la maladie (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 10,6 mois [IC95 0,8-67,2], rituximab 10,1 mois [IC95;0,7-61,9] p=0,26) et la durée de la réponse.

Les auteurs font plusieurs analyses de sous-groupe afin d'identifier des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement avec ce médicament. Les statistiques laissent entrevoir que les patients résistants à leur dernière chimiothérapie de même que les lymphomes folliculaires auraient une

meilleure réponse à l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan que d'autres patients, mais il s'agit d'analyses de sous-groupe et doivent donc être interprétées comme telles.

Les autres publications recensées sont des études non-comparatives réalisées chez des patients souffrant majoritairement de LNH folliculaire réfractaire ou récidivant. Les trois études analysées représentent 137 patients au total. Les deux premières^{26, 27} démontrent une réponse globale de 73-74% avec un temps jusqu'à la progression de la maladie de 6,8 mois (1,1 - 25,5 +mois) à 9,3 mois (0,9-75,5 + mois)³. La durée de la réponse varie de 6,4 mois (0,5 - 24,9 + mois) à 11,7 mois (0,7 – 74,3 + mois). Dans leur étude non-comparative de 2002, Witzig et al²⁷ mentionnent que la réponse semble indépendante de l'envahissement de la moelle osseuse (limitée à moins de 25%), de la splénomégalie ou du poids (\geq ou $<$ que 80kg) du patient. De plus, une majorité de patients ayant répondu au rituximab dans le passé, ont répondu à l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan^(15/17).

La troisième étude non-comparative a évalué l'efficacité de l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan chez des patients avec thrombocytopenie légère^{28, 29}. Dans cette population, la dose de l'anticorps-isotope a été réduite à 0,3mCi/kg. Après un suivi moyen de 36,5 mois, les chercheurs ont noté une réponse globale de 83% et un temps jusqu'à la progression de la maladie (médiane chez les répondeurs) de 9,4 mois (1,7-54,8 + mois).

¹³¹I-tositumomab

5.3.3 Folliculaire ou de faible grade nouvellement traité

Trois études ont été réalisées avec le ¹³¹I-tositumomab chez les patients qui n'avaient pas déjà reçu d'autre traitement pour leur lymphome. Ces études n'étaient pas comparatives. La première étude³⁰ permettait l'administration de ¹³¹I-tositumomab seul. Elle a démontré des taux de réponse impressionnants (réponse complète chez 75% des patients) mais ces résultats doivent être mis en perspective¹⁰. Dans cette étude, les patients étaient jeunes (seulement 7 patients de plus de 60 ans). 40% des patients ont eu un laps de temps d'au moins 1 an entre le diagnostic et le début des traitements, ce qui correspond à une maladie à progression lente. Le volume de la tumeur était inférieur à 500g chez 71% des patients. Cette population correspond donc à des patients plus jeunes que la moyenne, avec une maladie à progression lente au moment du diagnostic. Ces résultats ne sont donc pas applicables à tous les patients nouvellement diagnostiqués.

La deuxième étude (n=35) introduisait le ¹³¹I-tositumomab après 3 cycles de fludarabine³¹. Encore là, aucun groupe comparateur n'était utilisé. Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie au préalable. Des résultats intéressants ont été obtenus une fois l'étape thérapeutique de Bexxar^{MC} complétée (taux de réponse de 100%; réponse complète 86%, survie médiane sans évolution de la maladie de plus de 49 mois).

Finalement, dans la troisième étude³², on administrait le Bexxar^{MC} après un traitement CHOP de 6 cycles. Aucun comparateur n'était utilisé. L'âge médian des patients inclus était de 50 ans. Dans cette étude où 83 patients étaient évaluables, les taux de réponse obtenus étaient intéressants. 90% des patients ont obtenu une réponse et 54% ont obtenu une réponse complète. La survie sans progression de la maladie à 2 ans était de 81% et la survie estimée à 2 ans était de 97%.

5.3.4 Folliculaire ou de faible grade traité préalablement

La majorité des études avec le ¹³¹I-tositumomab ont sélectionné des patients qui avaient déjà reçu de la chimiothérapie avec ou sans rituximab. Les études publiées jusqu'à maintenant incluaient un faible nombre de patients (40-60 individus), n'avaient pas de groupe comparateur, étaient à devis ouvert et naturellement, n'étaient pas randomisées. Ces études ont démontré des taux de réponse de l'ordre de 57-76% avec une réponse complète chez 32-37% des patients. Parmi ces études, une⁶ a sélectionné spécifiquement des patients dont la maladie avait progressé suite à l'administration du rituximab. Dans cette étude, les taux de réponse étaient similaires à ceux des études n'ayant pas recruté des patients spécifiquement réfractaires au rituximab^{5, 33}. Ces résultats sont particulièrement intéressants compte tenu que 60% des patients inclus n'avaient pas présenté de réponse antérieure au rituximab. Les résultats de ces études sont résumés dans les tableaux de la section suivante.

5.4 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique de la seule étude comparative randomisée² concernant l'ibritumomab tiuxetan a été effectuée par les deux auteurs de ce document. Plusieurs biais ont été identifiés ou sont suspectés. Ainsi, la publication ne rapporte pas la méthode de répartition des patients et il est donc impossible de vérifier que celle-ci est demeurée à l'aveugle; un biais de sélection pourrait donc être présent. De plus, l'étude, de par les substances étudiées, ne pouvait être à l'insu des patients et du personnel impliqué dans l'identification des événements, laissant une place possible pour les biais de performance et de détection. La réponse au traitement était cependant évaluée par un panel d'expert indépendant qui ne connaissait pas l'assignation de traitement des patients. Enfin, la publication ne permettait pas d'établir clairement le suivi des patients (taux d'abandon).

Les études actuellement disponibles avec le Bexxar^{MC} n'étaient pas randomisées, n'avaient pas de groupe comparateur et n'étaient pas à double insu. Ces éléments pourraient avoir influencé les résultats. Par contre, dans certaines de ces études, les auteurs ont utilisé un panel d'experts pour mesurer la réponse, ce qui a pu diminuer la possibilité de biais.

5.5 Tableau sommaire des études retenues

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan

Étude comparative

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Witzig TE et al 2002 ²	143	Sélection Performance Détection, abandon(?)	Prospective randomisée contrôlée	LNH folliculaire, bas grade (environ 80%) ou transformé Récidive ou réfractaire Rituximab « naïf » Traités avec 2 chimiothér. en moyenne (CHOP, CVP)	Rituximab 375mg/m ² / semaine X 4 semaines Ou Rituximab 250mg/m ² jours 1 et 8 ¹¹¹ In- ibritumomab (5mCi - 1,6mg) le jour 1 ⁹⁰ Y- ibritumomab 0,4mCi/kg (max 32 mCi) le jour 8	IWRC ITT RG ⁹⁰ Y Ib 80% (IC95; 68,1-87,7) Ritux 56% (IC95; 43,4-67,4) p=0,002 RC ⁹⁰ Y Ib 30% Ritux 16% p=0,04 RC/RCnc ⁹⁰ Y Ib 4% Ritux 4% RP ⁹⁰ Y Ib 45% Ritux 36% Temps jusqu'à progression ⁹⁰ Y Ib 11,2 mois (0,8 à 31,5 + mois) Ritux 10,1mois (0,7 à 26,1 mois) p= 0,173 Durée estimée de la réponse ⁹⁰ Y Ib 14,2 mois (0,9 à 28,9 mois) Ritux 12,1mois (2,1 à 24,5 + mois) p= 0,084	<u>Toxicité non-hématologique</u> EI > dans le groupe ⁹⁰ Y-Ib que le groupe ritux: toux, broncho-spasme, dyspnée, nausée, vomissement et anorexie <u>Toxicité hématologique :</u> ⁹⁰Y-Ib Administration de « granulocyte colony stimulating factor : 7 Administration prophylactique d'antibiotique : 5 Transfusion de plaquettes : 13 Platelet growth factor : 1 Ritux : transfusion d'un culot : 1
Gordon LI et al 2004 ²⁰	Publication du suivi des patients de l'étude de Witzig (2002)					ITT Temps jusqu'à progression ⁹⁰ Y Ib 10,6 mois (0,8 à 67,2 + mois) Ritux 10,1mois (0,7 à 61,9 +mois) p= 0,26	

- IWRC : International Workshop NHL response criteria
- CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone

Études non comparatives

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables/ commentaires
Witzig TE et al ²⁶ 1999	51 + 6 (phase 1)	Phase I/II Ouvert Multicentre	LNH folliculaire ou bas grade CD 20 + Ou lymphome du manteau réfractaire ou récidive 59% avec au moins 1 masse \geq 5cm Patients avec 2 traitements (médiane) préalables ou 1 traitement avec anthracycline si maladie de bas grade âge (médiane) 60 ans	Phase I groupe 1 (n=6) Rituximab 100mg/m ² (n=3) ou 250mg/m ² (n=3) Puis Zevalin ^R (dosimétrie et thérapie) Phase 1 groupe 2 (n=15) Dose de rituximab sélectionnée dans phase 1 groupe 1 ⁹⁰ Y ibritumomab 0,2-0,3 ou 0,4 mCi/kg Phase II groupe 3 (n=36) Dose sélectionnée de rituximab + Dose sélectionnée de ⁹⁰ Y - ibritumomab Durée :	Phase I groupe 1 Dose de rituximab de 250mg/m ² sélectionnée ITT (phase 1groupe 2, phase 2 groupe 3) (n=51) RG 67% (IC95 :54-80) 26 % RC 41 % RP Bas grade (n=34) RG 82% 26% RC 56% RP Intermédiaire (n=14) (transformé : n=2) RG 43% Lymphome du manteau (n=3) RG 0% Temps jusqu'à progression chez les répondeurs : 12,9 + mois (suivi en cours) Durée de la réponse : 11,7 + mois (suivi en cours)	Réfractaires à 2 traitements préalables ou à un traitement avec anthracyclines Grade intermédiaire ou manteau : récidive (pour les bas grade) EI : Un patient a développé des anticorps EI : thrombocytopénie selon plaquettes initiales et atteinte de la MO

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Gordon LI et al ³ 2004			Publication du suivi des patients de l'étude de Witzig (1999)		Critère IWRC* RG 73% RC 29% RCnc 22% RP 22% Temps jusqu'à progression 9,3 mois (0,9 à 75,5 + mois) Durée de la réponse 11,7 mois (0,7 à 74,3 + mois) Durée de la réponse (répondeur) 11,7 mois (0,7 à 74,3 + mois)	
Witzig TE et al ²⁷ 2002	57	Ouvert	LNH folliculaire avec traitement préalable avec rituximab (non répondeur ou réponse de moins de 6 mois) Âge (médiane) 54	Rituximab 250mg/m ² jours 1 et 8 ⁹⁰ Y ibritumomab 0,4mCi/kg après la 2 ^{ième} dose de rituximab (dosimétrie avec ¹¹¹ In avant en début d'étude seulement)	IWRC n=54 (LNH folliculaire) RG 74% 15% RC 59% RP Temps jusqu'à progression: 6,8 mois (1,1 à ≥25,9mois) (suivi en cours) Temps jusqu'à progression chez les répondeurs : 8,7 mois (1,7 à ≥25,9mois) (suivi en cours) Durée de la réponse : 6,4 mois (0,5 à ≥ 24,9mois) (suivi en cours)	Réponse indépendante de l'envahissement de la MO, splénomégalie, ≥ ou < 80kg 15/17 patients répondeur au rituximab ont répondu à l'Ib 28/34 patients répondeur à une chimio ont répondu à l'Ib EI Neutropénie grade 4 35% Asthénie 54% Nausée 35% Frissons 25% Fièvre 21%

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables/commentaires
Wiseman G et al ²⁸ 2002	30	Phase II Ouverte multicentre	LNH bas grade, folliculaire ou transformé avancé, réfractaire ou récidivant Avec <u>thrombocytopenie légère</u> (100-149 X 10 ⁹ /L) Âge (médiane) 61 ans Ayant déjà reçu 2 régimes thérapeutiques (médiane) 83% folliculaire 67 % avec MO	Rituximab 250mg/m ² jours 1 et 8 ¹¹¹ In ibritumomab (5mCi) le jour 1 ⁹⁰ Y ibritumomab 0,3mCi/kg le jour 8 (max 32 mCi) Suivi prévu: 4 ans post 1 ^{ère} dose de ritux.	IWRC (ITT) RG 83% RC 37% RCnc 6,7% RP 40% Temps jusqu'à progression 9,4 mois (1,7 à 24,6 mois) Temps estimé jusqu'à progression (médiane,répondeur) 12,6 mois (4,9 à 24,6) Durée réponse estimée (ITT) 11,7 mois (3,6 à 23,4 mois)	Peu d'EI grade 3-4 Asthénie 40% Frissons 37% Maux de tête 27% Fièvre 23% Nausée 33% Vomissement 23% Toux 17% Prurit 23%
Schilder R et al ²⁹ 2004	Publication du suivi des patients de l'étude de Wiseman (2002) Suivi moyen : 36,5 mois (7,5 à 54,8 + mois)				IWRC (ITT) RG 83% RC 37% RCnc 10% RP 37% Durée réponse médiane (ITT) 11,5 mois (1,0 à 53,9 mois) Temps jusqu'à progression (médiane) 9,4 mois (1,7 à 54,8+ mois) Survie globale médiane (non atteinte)	

Études non-retenues dans l'évaluation de l'efficacité (ibritumomab)

- ◆ Wiseman GA, White CA, Stabin M et al. Phase I/II 90Y-Zevalin *yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med 2000;27:766-777/
Raison: étude de dosimétrie, pas d'efficacité
- ◆ Wiseman GA, White CA, Sparks RB et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin™ radioimmunotherapy for low grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Crit Rev Onc/Hem 2001; 39 :181-94.
Raison : étude de dosimétrie d'une étude de phase III Wiseman GA et al.
- ◆ B, Erwin WD et al. Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of Rituximab-refractory non-hodgkin lymphoma. Cancer 2002; 94 :1349-57.
Raison : étude de dosimétrie
- ◆ Ansell SM et al. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan for Non-hodgkin's lymphoma. J Clin Onc 20⁽¹⁸⁾ : 3885-90.
Raison : étude sur faisabilité et tolérabilité de chimiothérapie ou GMO post-ibritumomab.
- ◆ Esmaeli B et al. Immunotherapy for low-grade non-hodgkin secondary lymphoma of the orbit. Arch Ophthalmol 120 :1225-27.
Raison : Rapport de cas

¹³¹I-tositumomab

Études comparatives

Aucune étude comparative publiée n'a été trouvée pour le Bexxar^{MD}

Études non comparatives

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Kaminski et al. 2005 ³⁰	76	Étude ouverte de phase 2	Lymphome folliculaire de bas grade stade 3 ou 4 n'ayant pas reçu de tx chimiothérapie auparavant Pts avec au moins 1 lésion de 2cm X 2cm âge médian 49 ans 70% lymphome grade 1 29% lymphome grade 2 1 patient exclus de l'analyse car lymphome du manteau	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB utilisation d'un agent anti-thyroïdien au moins 24 hrs avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique non décrite dans l'article primaire mais probablement utilisé selon les références mentionnées	Réponse chez 72 pts (95%) Réponse complète 57 pts (75%) Survie sans évolution de la maladie 5 ans 59% (IC95 49-71) Survie médiane sans évolution de la maladie 6.1 ans Survie 5 ans 89%	Toxicité non hématologique grade 3 ou 4 : 16 pts (21%) Arthralgies 8% Céphalées 5% Myalgies 5% 4 pts ayant nécessité début Rx thyroïdiens après tx avec Bexxar ^{MC} Toxicité hématologique : Neutropénie grade 4 : 4 pts 0 thrombocytopénie grade 4 34% pts avec toxicité hématologique grade 3 ou 4 Aucun pt ayant nécessité support transfusionnel Aucun cas de neutropénie fébrile

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Horning SJ et al. 2005⁶	40	Prospective, phase II,	<p>âge médian 57 ans Lymphome indolent de type B , folliculaire large cellule ou transformé avec maladie progressive après rituximab</p> <p>30% avec MO</p> <p>32% masse > 7cm 50% masse > 5cm</p> <p>Réponse antérieure au rituximab : 60% sans réponse 27.5% Réponse < 6 mois 12.5% Réponse ≥ 6 mois</p>	<p>Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hrs avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique</p>	<p>Suivi médian 39 mois après étape dosimétrique</p> <p>Réponse 68% Réponse complète 32%</p> <p>Survie moyenne sans évolution de la maladie 10.4 mois pour tous les patients confondus</p> <p>Survie sans évolution de la maladie 24.5 mois pour les répondeurs confirmés</p>	<p>Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 :</p> <p>Pneumonie (n = 4) Douleurs (n = 2) Nausées (n = 2)</p> <p>Toxicité hématologique de grade 3 ou 4: 50% neutropénie < 1000 (n = 17) plt < 50000 (n = 10) hb < 80 (n = 4)</p> <p>7 pts avec neutropénie grade 4 et 4 pts avec thrombocytopénie grade 4</p> <p>3 pts avec TSH augmentée sur 31 pts évaluable dont un patient a nécessité le début d'une thérapie substitutive.</p>
Leonard et al. 2005³¹	35	Prospective, ouverte	<p>Patients n'ayant jamais reçu de traitement de chimio ou radiothérapie Lymphome folliculaire, grade 1,2, ou 3, ou lymphocytaire à petites cellules Stade III ou IV</p> <p>KPS ≥60%</p>	<p>3 cycles Fludarabine (25mg/m² X 5 jours aux 5 semaines suivi de Bexxar^{MC} :</p> <p>Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique.</p> <p>NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hrs avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique</p> <p>1 pt ayant reçu 45cGy car avait ≥ 25% envahissement MO après fludarabine.</p>	<p>Après fludarabine :</p> <p>Réponse complète : 9% Réponse partielle : 80% Maladie stable : 11%</p> <p>Après Bexxar^{MC} :</p> <p>Réponse complète : 86% Réponse partielle : 14%</p> <p>Survie médiane sans évolution de la maladie : > 49 mois (non atteint au moment de la publication)</p> <p>Survie sans évolution de la maladie estimée à 5 ans : 56%</p>	<p>Effets indésirables non hématologiques :</p> <p>Asthénie 60% Nausées 49% Fièvre 46%</p> <p>Quatre pts (12%) ont présenté une augm. de la TSH après Bexxar^{MC} (3 pts ont nécessité un tx de supplémentation)</p> <p>Effets indésirables hématologiques :</p> <p>74% neutropénie grade 3 ou 4 après Bexxar^{MC}</p> <p>15 pts (43%) ayant nécessité support transfusionnel</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Davies et al. 2004 ³³	41	Étude ouverte phase II	<p>Âge médian 59 ans Pts avec 1ère ou 2ième récurrence de Lymphome non Hodgkinien de type B, folliculaire indolent ou indolent transformé grade 1 ou 2</p> <p>KPS ≥ 60</p>	<p>Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hres avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique</p>	<p>Suivi médian 3 ans</p> <p>Taux réponse 76% (obj. Primaire) Réponse complète 37% (rémission complète non confirmée 12%) pour total 49%</p> <p>Durée médiane de réponse 1.3 ans</p> <p>Plus haut taux de réponse observé chez pts avec lymphome folliculaire</p> <p>Survie médiane sans évolution de la maladie 0.8 ans Survie médiane sans évolution de la maladie 1.7 ans pour les répondeurs</p>	<p>Toxicité hématologique de grade 3 ou 4: neutropénie 45% thrombocytopénie 32% anémie 5%</p> <p>20% des patients ont nécessité un support transfusionnel</p> <p>14% hypothyroïdie ou hypothyroïdie subclinique après 2 ans</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Press et al. 2003 ³²	102 ts inclus dans l'étude. 12 pts non éligibles donc 90 pts inclus dans l'analyse	Prospective phase 2	Lymphome non-hodgkinien folliculaire (grade I,II, ou III) de stade II, III ou IV avec maladie mesurable surexprimant le CD-20 Statut de performance des patients ECOG 0 à 2	<p>Première phase de 6 cycles de CHOP aux 21 jours ± allopurinol suivie de ¹³¹I-tositumomab (si au moins réponse partielle non confirmée) :</p> <p>Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique.</p> <p>NB utilisation d'un agent anti-thyroïdien au moins 24 hres avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique non décrite dans l'article primaire mais probablement utilisé selon les références mentionnées</p>	<p>¹³¹I-tositumomab administré en moyenne 54 jrs après dernière dose de CHOP Temps médian entre diagnostic et traitement : 36 jrs Age médian 50 ans 5% stade II 34% stade III 62% stade IV</p> <p>Suivi médian 2.3 ans 83 pts pour évaluables pour les résultats: Après ¹³¹I-tositumomab : 90% réponse 54% réponse complète 12% réponse complète non confirmée 23% réponse partielle 2% maladie stable et 8% des pts non évaluables pour réponse Survie sans progression de la maladie à 2 ans : 81% Survie estimée à 2 ans : 97%</p>	<p>Après tositumomab: 12% toxicité grade 4</p> <p>Toxicité hématologique: 6% neutropénie grade 4 2% thrombocytopénie grade 4 2% anémie grade 4 5 pts ayant nécessité support transfusionnel</p> <p>Toxicité non hématologique grade 4 chez 2 pts (immunologique et douleurs)</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Kaminski et al. 2001 ⁵	60	Prospective, multicentrique non randomisée avec contrôle rétrospectif (LQC)	Lymphome non Hodgkinien de bas grade ou transformé de bas grade 65% avec tumeur \geq 5cm 56% MO Nbre médian régimes de chimio reçus : 4	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hres avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique	Évaluation randomisée par 2 panels d'experts Objectif primaire : nbre de pts avec durée de réponse supérieure avec Bexxar ^{MC} vs LQC (différence > 30 jrs) : 74% p < 0.001 65% réponse Bexxar ^{MC} vs 33% avec dernière chimiothérapie reçue (p < 0.001) Réponse complète 18% Bexxar ^{MC} vs 3% LQC Durée réponse médiane de 6.5 mois (vs 3.4 mois pour LQC) 20% réponse complète avec Bexxar ^{MC} vs 3% avec dernière chimiothérapie reçue	Effets secondaires non hématologiques grade 3 ou 4 : 8.3% des pts (7 évènements) Toxicité hématologique de grade 4 : 18% neutrophiles < 500 22% plt < 25000 1 épisode de neutropénie fébrile ayant nécessité hospitalisation 19pts (32%) ayant nécessité support transfusionnel
Vose et al. 2000 ³⁴	47	Étude ouverte multicentrique phase 2	LNH bas grade ou transformé de bas grade 21% pts avec LNH bas grade transformé Âge médian 49 ans Pts déjà traités avec chimiothérapie et ayant eu échec ou progression < 1 an après tx KPS \geq 60 51% MO	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hres avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique	57% réponse ; durée médiane de réponse : 9.9 mois Réponse complète 32% Survie médiane 36 mois	Toxicité hématologique : 11% plt < 10000/mm ³ 4% neutrophiles < 100/mm ³

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats	Effets indésirables
Harwood et al. 2002 ³⁵	Les données d'efficacité sont rapportées pour 25 pts	Résultats préliminaires. Étude ouverte visant à évaluer la sécurité d'un mécanisme visant à contrôler les radiations émises lors de l'administration.	LNH bas grade ou transformé de bas grade avec un échec ou récurrence après au moins un traitement de chimiothérapie. KPS ≥ 60	Pré-dose de tositumomab non marqué 450 mg et ¹³¹ I-Tositumomab 0.75 Gy (diminué à 0.65 Gy si plt < 150000). Dose calculée à partir des résultats obtenus lors de l'étape dosimétrique. NB pts devaient recevoir un agent anti-thyroïdien au moins 24 hres avant étape dosimétrique et ad 14 jrs post dose thérapeutique	3 mois : 25 pts évaluable 76% réponse (32% réponse complète et 44% réponse partielle) ; 1 pt décédé non évaluable vs statut tumoral 6 mois : 22 pts évaluable 59% réponse (40% réponse complète et 18% réponse partielle) 1 décès supplémentaire (sepsis) 12 mois : 16 pts évaluable 38% réponse (31% réponse complète et 6% réponse partielle)	Thrombocytopénie grade 3 42% Neutropénie grade 3-4 43% Leucopénie grade 3-4 38%

KPS= Karnofsky performance status

MO : envahissement moelle osseuse LQC : dernière chimiothérapie reçue

Études non-retenues dans l'évaluation de l'efficacité (¹³¹I-tositumomab)

- ◆ Davis, T.A., et al., The radioisotope contributes significantly to the activity of radioimmunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2004. 10(23): p. 7792-8.
Raison : compare l'efficacité du tositumomab seul à celle du tositumomab radiomarqué. Étude non pertinente au contexte car le tositumomab seul ne sera pas utilisé.
- ◆ Kaminski, M.S., et al., Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood*, 2000. 96(4): p. 1259-66.³⁶
Raison : étude dosimétrique évaluant l'impact de différentes doses de tositumomab non marqué avant l'administration de I-131 tositumomab

5.6 Études non-retenues disponibles sous forme d'abrévés uniquement

Kaminski et al. Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab: Efficacy and Safety in 141 Patients With Previously Untreated Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma poster présenté au congrès ASCO 2005

Gregory et al. Superior Outcomes Associated with Earlier Use: Experience with Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab in 1,177 Patients (pts) With Low-Grade, Follicular, and Transformed non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) meta-analyse présentée au congrès ASCO 2005 sous forme de poster

Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L et al. Triple modality therapy for follicular low-grade lymphoma: initial treatment with fludarabine followed by Bexxar (tositumomab and iodine 131 tositumomab). *Blood* 2001; 98: 844a [Abstract].

Kaminski MS, Estes J, Tuck M, et al: Iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular lymphoma (FL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 5a, 2000 (abstr 11)

5.7 Études à venir

Les sites d'études cliniques en cours ont été visités. Une étude suscite beaucoup d'intérêt puisqu'il s'agit d'une comparaison de l'efficacité de deux traitements de radioimmunothérapie différents³⁷. Le Bexxar^{MC} (¹³¹I-tositumomab) sera comparé au Zevalin^R (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan) chez les patients atteints de lymphome folliculaire de grade I, II ou III ayant déjà été traités avec trois régimes thérapeutiques dont au moins un contenant du rituximab. Les patients inclus ne doivent pas avoir répondu au régime contenant du rituximab ou doivent avoir eu une réponse de moins de 6 mois avec ce régime. Ces patients ne doivent pas non plus avoir déjà reçu de radioimmunothérapie.

⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan

Plusieurs études cliniques de phase II (en cours ou à venir) ont été identifiées (site www.cancer.gov). Au moins une dizaine d'études vont viser à vérifier l'efficacité et/ou l'innocuité du Zevalin^R dans plusieurs types de lymphome, dans des situations cliniques différentes ou dans des sous-groupes de patients. A noter, plusieurs investigateurs se penchent sur l'utilité du Zevalin^R administré avant une greffe de moelle osseuse, dans le lymphome diffus à large cellule, dans le lymphome du manteau, dans le lymphome non-hodgkinien indolent et dans la phase agressive de la maladie.

¹³¹I-tositumomab

A notre connaissance, deux études multicentriques randomisées de phase III sont présentement en cours avec le Bexxar^{MC}. La première³⁸ vise à comparer l'efficacité de Bexxar^{MC} par rapport au traitement avec le régime CHOP ou CHOP + rituximab chez les patients atteints de lymphome folliculaire non Hodgkinien nouvellement diagnostiqué et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, de radiothérapie ou d'anticorps monoclonaux. Dans cette étude l'enrôlement dans le bras CHOP seulement est maintenant fermé.

La seconde étude³⁹ vise à comparer l'efficacité de Bexxar^{MC} à celle du rituximab chez des patients atteints de lymphome folliculaire de grade I, II ou III. Les patients recrutés dans cette étude peuvent avoir déjà reçu un ou deux traitements de chimiothérapie mais ne doivent pas avoir déjà reçu plus d'un traitement avec du rituximab et ne doivent jamais avoir reçu de radioimmunothérapie.

Enfin, la conduite d'une étude de phase II a été approuvée chez les patients âgés de 60 ans ou plus. Cette étude⁴⁰ évaluera l'utilisation du Bexxar^{MC} chez des patients atteints de lymphome non Hodgkinien à large cellule de stade III ou IV ou de stage II volumineux ou « bulky ».

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables¹

⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan

Lors d'un traitement avec le Zevalin^R, des réactions reliées à l'infusion de rituximab ont été observées. Les effets indésirables attribués spécifiquement à l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan étaient plutôt de nature hématologique avec un nadir vers la semaine 7 à 9 pour environ 1 à 4 semaines⁴¹.

Il faut noter dans la seule étude comparative concernant le Zevalin^R, le nombre de patients qui ont expérimenté une toxicité hématologique² semble plus élevé que dans le groupe rituximab. Ainsi, les auteurs rapportent 25 % de patients avec une neutropénie de grade 3, 32% de grade 4; une thrombocytopénie de grade 3 chez 55% des patients et de grade 4 pour 5% d'entre eux. Des patients ont été hospitalisés pour neutropénie fébrile ou infection (7%), certains ont reçu des facteurs de stimulation de croissance de colonie granulocytaire⁽⁷⁾, 13 patients ont reçu des transfusions, neuf ont nécessité des culots et quatre de l'érythropoïétine. Seulement, un patient du groupe rituximab a reçu un culot sanguin. Dans une étude chez des patients avec thrombocytopénie légère^{28, 29} ayant reçu une dose réduite de Zevalin^R (0,3mCi/kg) les toxicités de grade 4 suivantes ont été observées : neutropénie 33%, thrombocytopénie 13% et anémie 3%.

On a noté plus de toux (grade 1-2, 15% vs 7%), de bronchospasme (6% vs 4%), de dyspnée (15% vs 7%), de nausée (grade 1-2, 43% vs 19%), de vomissement (19% vs 7%) et d'anorexie (11% vs 3%) dans le groupe Zevalin^R comparativement au groupe rituximab. Les autres effets indésirables non-hématologiques surviennent à une fréquence similaire entre les deux groupes dans l'étude comparative².

¹³¹I-tositumomab

Les effets indésirables non hématologiques sont fréquents avec le Bexxar^{MC} et touchent généralement presque la totalité des patients. Ces effets sont principalement reliés à la perfusion et sont habituellement transitoires. Les patients présentent entre autres communément de la fièvre, de l'asthénie et des nausées. L'hypothyroïdie est aussi rencontrée assez fréquemment (chez près de 10% des patients) et ce, malgré l'utilisation d'agents antithyroïdiens pour bloquer l'effet de l'iode 131 sur la glande thyroïdienne. Les effets indésirables de nature hématologique sont aussi importants avec le ¹³¹I-tositumomab. Typiquement, les nadirs sont observés après une période située entre 5 et 7 semaines¹.

Paramètre		
	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	¹³¹ I-tositumomab
Nadir		
Neutrophiles/ mm ³	800	1 200
Plaquettes/ mm ³	41 000	66 000
Hémoglobine g/dl	9,9	11,0
Temps pour Nadir (médiane, jours)		
Neutrophiles	63	42
Plaquettes	55	43
Hémoglobine	68	33

Effets indésirables ¹	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	¹³¹ I-tositumomab
	Grade 4 %	Grade 4 %
Neutropénie	30	16
Thrombocytopénie	10	2
Anémie	4	3

Effets indésirables ¹ Non-hématologiques	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (%)	¹³¹ I-tositumomab (%)
	Asthénie	35
Frissons	21	15
Fièvre	13	30
Nausée	25	25
Prurit	7	13

6.2 Précautions et contre-indications

⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan

6.2.1 Précautions

Dans les études, un test pour vérifier la présence d'anticorps murin devait être réalisé chez les patients préalablement exposés à des protéines murines. Cliniquement, ceci n'est pas possible car les tests ne sont pas disponibles. Les réactions allergiques aux anticorps murins sont peu fréquentes, rarement toxiques chez des patients jamais exposés aux protéines de souris et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.

Lors de l'administration de l'Yttrium-90²⁴:

- ◆ L'Yttrium-90 est un émetteur « pur » β , et peut donc être administré sur une base ambulatoire, les patients et le public n'ont pas à être protégés. Des précautions universelles sont recommandées pour la disposition des liquides corporels.

Pour les 3 jours suivants le traitement :

- ◆ On demande aux patients de nettoyer les déversements d'urine et de jeter tous liquides corporels dans la toilette ou dans un sac de plastique avec les déchets domestiques.
- ◆ On demande aux patients de se laver les mains après utilisation de la salle de bain

Pour les 7 jours suivants le traitement :

- ◆ D'utiliser un condom pour les sept premiers jours après le traitement

Dans l'année suivant le traitement :

- ◆ Éviter de devenir enceinte
- ◆ Cesser l'allaitement maternel et utiliser des laits maternisés

6.2.2 Contre-indications²¹

Ne pas administrer l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan si :

- ◆ > 25% d'infiltration médullaire
- ◆ traitement myéloablatif antérieur ou prélèvement autologue sous-optimal
- ◆ < 15% cellullarité médullaire
- ◆ irradiation antérieure de >25% de la superficie médullaire
- ◆ plaquettes < 100 000
- ◆ neutrophiles < 1 500
- ◆ les études n'ont pas inclus des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatiques. On ne connaît pas l'effet de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan sur ces populations.

6.2.3 Réductions de dose

Plaquette 100 000 – 149 000 /mm³ : la dose de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan est diminuée à 0,3 mCi/kg

6.2.4 Médication concomitante

Une pré-médication devrait être considérée lors de l'administration de rituximab (acétaminophène, diphenhydramine). La médication pour traiter une réaction allergique (corticostéroïdes, épinéphrine par exemple) devrait être disponible lors de l'administration de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan.

¹³¹I-tositumomab

6.2.5 Précautions et mises en garde²²

- Cytopénies sévères (principalement des thrombocytopénies et des neutropénies) et prolongées
- ◆ Le ¹³¹I-tositumomab et l'Iode 131 étant éliminés principalement par les reins, une diminution de la fonction rénale peut diminuer l'excrétion de iode radiomarquée
- ◆ Réactions anaphylactiques possibles
- ◆ Néoplasies secondaires possibles
- ◆ Hypothyroïdisme secondaire possible
- ◆ Des informations orales et écrites doivent être fournies aux patients :
- ◆ Pour les 4-7 jours suivants le traitement à dose thérapeutique :
 - Dormir dans un lit séparé (distancé d'environ 2 m)
 - Garder une distance de 2 m des enfants et femmes enceintes
 - Ne pas faire de long voyage
 - Limiter le temps passé dans les endroits publics
 - Utiliser une salle de bain distincte
 - S'asseoir pour uriner
 - Se laver les mains fréquemment
 - Prendre beaucoup de liquide
 - Utiliser des ustensiles distincts
 - Laver les vêtements séparément
 - Privilégier les articles à usage unique
 - Éviter les contacts sexuels

6.2.6 Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité aux protéines murines ou à tout composant du régime thérapeutique contenu dans Bexxar^{MC}
- ◆ Grossesse
- ◆ Hydronéphrose
- ◆ L'innocuité de Bexxar^{MC} n'a pas été établie chez les patients avec un envahissement médullaire > 25% ou chez ceux avec des plaquettes < 100 000 ou des neutrophiles < 1500/mm³

6.2.7 Réductions de dose

Plaquettes $\geq 100\ 000$ et $< 150\ 000$ /mm³ : la dose de ¹³¹I-tositumomab est diminuée à 0.65 Cgy lors de l'étape thérapeutique.

6.2.8 Médication concomitante

- ◆ Agent antithyroïdien : l'administration de Bexxar^{MC} doit absolument être précédée par l'administration d'un agent antithyroïdien pour éviter la toxicité thyroïdienne. Les patients ne devraient pas recevoir la partie dosimétrique de ¹³¹I-tositumomab s'ils n'ont pas reçu au moins trois doses de SSKI, trois doses de solution de Lugol ou une dose de 130mg de comprimé d'iodure de potassium (au moins 24 hres avant l'étape dosimétrique). L'agent antithyroïdien doit être poursuivi jusqu'à 2 semaines après l'étape thérapeutique.
- ◆ Prémédication avec acétaminophène 650mg po et diphenhydramine 50 mg po 30 minutes avant les étapes dosimétriques et thérapeutiques

Implication pour le personnel soignant, le centre hospitalier
Voir l'annexe 5 pour la préparation des anticorps et des isotopes

6.3 Données disponibles dans la grossesse

6.3.1 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan^{21, 42-44}

Aucune étude de reproduction ne semble avoir été conduite avec l'ibritumomab tiuxetan. L'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan est une immunoglobuline qui pourrait théoriquement traverser le placenta. Les isotopes radioactifs traversent habituellement le placenta, et les effets de l'Yttrium-90 sur le fœtus ne sont pas connus. Les effets du produit de dégradation de l'⁹⁰Y (Zirconium-90) ne sont également pas connus, mais ce dernier serait stable (non-radioactif) (monographie), et aucun effet embryotoxique n'a été observé chez l'animal ou chez l'humain suite à une exposition à un isotope stable.⁴³ Les données extrêmement limitées (pour ne pas dire inexistantes) et les dangers d'une exposition à des produits radioactifs ne permettent pas de recommander l'utilisation du Zevalin^R dans la grossesse.

Le régime de Zevalin^R résulte selon la monographie en une radiation importante au niveau des testicules (la radiation au niveau des ovaires n'a pas été évaluée), et il est possible que des dommages soient causés aux gonades mâles et femelles par l'emploi de Zevalin^R. La monographie recommande d'utiliser une méthode contraceptive efficace jusqu'à 12 mois après un traitement au Zevalin^R.

6.3.2 ¹³¹I-tositumomab^{22, 43, 45}

Aucune étude de reproduction ne semble avoir été conduite avec le ¹³¹I-tositumomab. Le ¹³¹I-tositumomab est une immunoglobuline qui peut théoriquement traverser le placenta. L'iode radioactif (¹³¹I) traverse le placenta et peut causer des dommages sévères et possiblement irréversibles à la thyroïde d'un bébé exposé durant la grossesse aux doses administrées pour le carcinome thyroïdien (> 100 mCi) (hypothyroïdisme fœtal et athyroïdisme).⁴³ À cause de la demi-vie physique de 8,04 jours, ces désordres peuvent se produire même lorsque l'¹³¹I est administré en début de grossesse avant que la thyroïde ne commence à fonctionner (12^e semaine).⁴³ Les données d'exposition extrêmement limitées (pour ne pas dire inexistantes) et les dangers potentiels d'exposition à l'iode radioactif durant la grossesse ne permettent pas de recommander l'utilisation du Bexxar^{MC} dans la grossesse.

Il n'existe pas d'évidence que l'exposition au ¹³¹I pour un carcinome de la thyroïde avant une grossesse affecte les grossesses subséquentes et la progéniture. L'augmentation d'avortements spontanés dans les grossesses débutées moins d'un an après l'exposition pouvait être reliée à l'irradiation des gonades ou au contrôle inadéquat de la fonction thyroïdienne.⁴³ Selon la monographie, l'administration du régime Bexxar^{MC} entraîne une irradiation significative des testicules (l'irradiation au niveau des ovaires n'a pas été établie). Une méthode contraceptive efficace devrait être utilisée jusqu'à 12 mois après un traitement au Bexxar^{MC} selon la monographie.

6.4 Données disponibles dans l'allaitement

6.4.1 ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan^{21, 42-44}

Il n'existe aucune donnée sur le passage du Zevalin^R dans le lait maternel, cependant, les immunoglobulines humaines comme l'ibritumomab peuvent être excrétées par cette voie. Il est donc recommandé de ne pas allaiter durant le traitement au Zevalin^R. Comme l'⁹⁰Y a une demi-vie de 64,1 heures, il peut demeurer présent dans le système maternel jusqu'à 19 jours après l'administration de la dernière dose de Zevalin^R.

6.4.2 ¹³¹I-tositumomab^{22, 43, 45}

Les immunoglobulines comme le ¹³¹I-tositumomab peuvent être excrétées dans le lait maternel. L'iode radioactif peut atteindre dans le lait maternel des concentrations égales ou supérieures à celles retrouvées dans le plasma (¹³¹I peut atteindre un ratio lait/plasma de 65) (Schaeffer p. 286). L'allaitement n'est donc pas recommandé pendant le traitement au Bexxar^{MC}. La demi-vie physique de l'¹³¹I est de 8,04 jours, ce qui suggère qu'il peut demeurer présent dans le système maternel pour une durée d'environ 2 mois après l'administration de la dernière dose.

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACÉCONOMIQUES

7.1 Coûts d'acquisition pour les hôpitaux

Médicaments évalués

Médicaments	Coûts unitaires	Doses requises / posologie	Coût d'un traitement*
Zevalin^R (ibritumomab tiuxetan)	16 150 \$ (1,6mg/ml, 2ml)	1 seul cycle / 2 administrations 1 fiole	16 150\$
Rituximab	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml)	250mg/m ² X 2	3902\$
Yttrium-90	3200\$ (1 fiole)	0,4 mCi/kg	3200\$
Total			23 252\$
Bexxar^{MC} (tositumomab)		1 seul cycle / 2 administrations	
<u>Dosimétrie</u> Tositumomab 450 mg	2000\$ 2 flacons de 225mg + 1 flacon de 35 mg	250 mg X 2 35 mg X1	2000\$
¹³¹ I-Tositumomab	2800 \$ (1 fiole)	5,0 mCi	2800\$
<u>Thérapeutique</u> Tositumomab 450 mg	2000\$ 2 flacons de 225mg + 1 flacon de 35 mg	250 mg X 2 35 mg X1	2000\$
¹³¹ I-Tositumomab	16 550\$ (1-2 fiole)	65-75 cGy	16 550\$
Total			23 350\$

Comparateurs

Médicaments	Coûts unitaires	Doses requises / posologie	Coût d'un cycle	Coût d'un traitement*
Rituxan^{MD} (rituximab) Monothérapie	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml)	375 mg/m ²	2927\$	4 cycles : 11 707\$
R-CVP Rituximab Cyclophosphamide Vincristine Prednisone Total	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml) 18,16\$ (2000 mg) 13,58\$ (1 mg/ml, 5 ml) 0,0273\$ (co. de 5 mg)	375 mg/m ² 750 mg/m ² 1,4 mg/m ² 40 mg/m ² X 5	2927\$ 11,58\$ 6,46\$ 0,37\$ 2945\$	6 cycles : 17 670\$ 8 cycles : 23 560\$
R-CHOP Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine Prednisone Total	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml) 18,16\$ (2000 mg) 115,44\$ (200 mg/100 ml) 13,58\$ (1 mg/ml, 5 ml) 0,0273\$ (co. de 5 mg)	375 mg/m ² 750 mg/m ² 50 mg/m ² 1,4 mg/m ² 40 mg/m ² X 5	2927\$ 11,58\$ 49,06\$ 6,46\$ 0,37\$ 2994\$	6 cycles : 17 964\$ 8 cycles : 23 952\$
R-Fludarabine IV Rituximab Fludarabine Total	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml) 1350\$ (250 mg)	375 mg/m ² 25 mg/m ² /j X 5j	2927\$ 1147,50\$ 4075\$	6 cycles : 24 450\$ 8 cycles : 32 600\$
R-Fludarabine PO Rituximab Fludarabine Total	2 295.50\$ (10mg/ml, 50ml) 37,30\$ (co. de 10 mg)	375 mg/m ² 40 mg/m ² /j X 5j	2927\$ 1268,20\$ 4195\$	6 cycles : 25 170\$ 8 cycles : 33 560\$

j=jours

*surface corporelle de 1,70 m², poids de 70kg

7.2 Calcul de l'impact budgétaire pour les CHUs

Un patient type présentant un LNH folliculaire recevra plusieurs lignes de traitement. La présente évaluation recommande que l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ou le ¹³¹I-tositumomab soient donnés suite à une thérapie comprenant le rituximab.

Comme la radioimmunothérapie est disponible au Canada depuis peu de temps et que son utilisation potentielle reste à définir, il apparaît prématuré de répartir le nombre total de patients pouvant en bénéficier entre l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan et le ¹³¹I-tositumomab. De plus leurs coûts sont semblables. Il est donc adéquat pour l'exercice de calcul d'impact budgétaire de les regrouper.

Comme il n'existe aucune preuve dans la littérature que l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ou le ¹³¹I-tositumomab permettent une guérison complète des patients (30 à 35% des patients peuvent obtenir une réponse de plus de 1 an, avec une survie médiane de 3 à 4 ans), on doit assumer qu'ils vont récidiver. L'hypothèse la plus conservatrice (impact budgétaire le plus élevé) qui apparaît être la plus probable est que l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ou le ¹³¹I-tositumomab va constituer une nouvelle ligne de traitement pour les patients ajoutant les coûts de ces thérapies aux coûts de traitement à vie de ces patients.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan et ¹³¹I-tositumomab

	# patients par année*	\$ médicament par patient*	\$ médicament par année
CHUM	20	23 301\$	466 020\$
CHUQ	13	23 301\$	302 913\$
CHUS	20	23 301\$	466 020\$
CUSM	20	23 301\$	466 020\$
CHU-SJ	NA	NA	NA
Total			1 700 973\$

* Moyenne du coût par patient de l'ibritumomab et du ¹³¹I-tositumomab
NA= non-applicable

Une hypothèse moins conservatrice est le remplacement d'une option thérapeutique par l'⁹⁰Y-ibritumomab ou le ¹³¹I-tositumomab. Au niveau de la chimiothérapie, les options pour une maladie réfractaire ou récidivante sont fonction de ce qui a été reçu en première ligne. Le rituximab est maintenant ajouté à la majorité des thérapies reçues pour une maladie réfractaire ou récidivante et compte pour la presque totalité (98% du coût du R-CHOP) des coûts de traitement. La seule exception est la fludarabine qui coûte de 4075\$ (IV) à 4195\$ (po) par cycle, auquel coût on doit ajouter celui du rituximab ce qui porte le total à 24 450\$ à 33 560\$. L'autre option thérapeutique pour ces patients est une autogreffe ou allogreffe de cellules souches. Le coût de telles interventions au Québec n'a, au meilleur de notre connaissance, pas été estimé. La littérature fournit par contre des données pour des systèmes de santé d'autres pays qui indiquent, pour des patients avec diagnostic de lymphome, que la greffe de cellules souches est plus coûteuse que le traitement par l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ou le ¹³¹I-tositumomab.⁴⁶⁻⁴⁹ Pour le contexte canadien, une revue de la littérature de 3 méthodes d'allogreffe, peu importe le diagnostic, confirme que la greffe est nettement plus coûteuse que l'immunothérapie.⁵⁰

7.3 Données pharmacoéconomiques

La recherche de littérature n'a pas permis d'identifier d'études pharmacoéconomiques pertinentes à la pratique des CHUs.

Le manufacturier de l'ibritumomab a soumis une étude coût-efficacité avec la mention confidentielle. Cette étude ne sera donc pas discutée dans ce document.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Les lymphomes folliculaires représentent les lymphomes non-hodgkinien de bas grade les plus fréquents⁷ comptant pour environ le quart des lymphomes non-hodgkinien à cellule B. La maladie typiquement, est caractérisée par une réponse (complète ou partielle) à un traitement qui alterne avec des récives⁸. Le décès survient 9-10 ans après le diagnostic (médiane)⁹. Les options thérapeutiques actuelles incluent la chimiothérapie avec un ou plusieurs agents combinés, la chimiothérapie à forte dose avec greffe de moelle osseuse, la radiothérapie et les anticorps monoclonaux tels le rituximab^{1, 10}. La place de la radioimmunothérapie reste donc à établir par rapport aux autres modalités thérapeutiques disponibles.

La majorité des études disponibles ont évalué l'efficacité du Bexxar^{MC} ou du Zevalin^R chez de petits échantillons de patients soigneusement sélectionnés. Plusieurs de ces études n'étaient pas randomisées et souvent, aucun groupe comparateur n'était utilisé. De plus, la stratégie d'utilisation de la radioimmunothérapie varie selon les études. Dans certains cas, la radioimmunothérapie est employée après d'autres régimes de chimiothérapie après un échec ou une récurrence de la maladie alors que dans d'autres cas la radioimmunothérapie est utilisée comme première ligne de traitement.

Faits à considérer

- ◆ L'expérience clinique est plus étendue avec le rituximab (études publiées et expérience des cliniciens).
- ◆ Pas de bénéfice par rapport au rituximab dans la seule étude comparative chez des patients naïfs au rituximab
- ◆ Il faut noter que pour un taux de réponse intéressant, un temps jusqu'à la progression et une durée de la réponse semblable (Witzig et al²), le patient ne subit que deux séances d'immunothérapie.
- ◆ Manipulation d'isotope radioactif avec Zevalin^R. Utilisation d'isotope radioactif avec Bexxar^{MC} (dont un émetteur gamma, iode-131)
- ◆ Effets indésirables hématologiques de Zevalin^R
- ◆ Effet sur la thyroïde de Bexxar^{MC}
- ◆ Complexité pour le patient et l'entourage de l'émission de rayons gamma
- ◆ Coûts

Utilisation en première ligne dans le LNH folliculaire ou de bas grade

Il est trop préliminaire pour utiliser les 2 produits en première ligne de traitement des LNH hors d'un contexte d'études cliniques.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan : Le Zevalin^R n'a pas été étudié comme agent de première ligne lors du traitement du LNH.

¹³¹I-tositumomab : À notre connaissance, trois études ont évalué l'efficacité de la radioimmunothérapie dans le LNH en première ligne. La première étude³⁰ évaluait le Bexxar^{MC} chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et a démontré un taux de réponse global de 95% et un taux de réponse complète de 75%. Toutefois, les patients de cette étude étaient des patients très jeunes (âge médian 49 ans) et semblaient avoir une maladie à progression lente vu le laps de temps médian de 8 mois entre le diagnostic et le traitement. Comme il ne s'agit pas d'une étude comparative, d'autres résultats d'étude seront nécessaires avant que l'utilisation du Bexxar^{MC} ne puisse supplanter les autres thérapies actuellement utilisées en première ligne.

La seconde étude à mesurer l'impact de la radioimmunothérapie en première ligne évaluait l'utilisation de Bexxar^{MC} comme traitement de consolidation après la fludarabine chez des patients qui n'avaient encore reçu aucun traitement³¹. Cette étude a démontré un taux de réponse de 100% et un taux de réponse complète de 86%. La survie médiane sans évolution de la maladie était supérieure à 49 mois.

La troisième étude³² a évalué le Bexxar^{MC} utilisé après un traitement CHOP de 6 cycles chez des patients qui n'avaient pas été déjà traités auparavant, 90% des patients ont obtenu une réponse et 54% ont obtenu une réponse complète. La survie sans progression de la maladie à 2 ans était de 81% et la survie estimée à 2 ans était de 97%.

Utilisation en deuxième ligne ou +

Les autres études actuellement publiées ont été réalisées chez des patients ayant déjà reçu de la chimiothérapie. Dans certaines études, on a sélectionné les patients qui étaient réfractaires au rituximab ou qui avaient eu une récurrence après un traitement avec le rituximab.

a) Études qui n'incluaient pas exclusivement des patients réfractaires au rituximab ou qui ont récidivé sous rituximab :

Les données préliminaires ne démontrent pas d'avantage à utiliser ces 2 produits avant d'avoir tenté une thérapie à base de rituximab et d'en avoir constaté l'échec.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan : Une seule étude randomisée a vérifié l'efficacité de la radioimmunothérapie. Cette étude² a vérifié l'efficacité du Zevalin^R chez les patients « naïfs » au rituximab et ayant déjà reçu de la chimiothérapie. Le traitement rituximab-ibritumomab-tiuxetan (Indium-Yttrium) a démontré un taux de réponse global intéressant dans cette population (80% [IC95;68,1-87,7]) par rapport à quatre cycles de rituximab (56% [IC95;43,4-67,4]). Il faut noter cependant que cette différence au niveau de la réponse globale ne se reflète pas dans le temps jusqu'à la progression (différence non significative vs le traitement avec rituximab seul) et dans la durée estimée de la réponse (différence non significative vs le traitement avec rituximab seul). La publication subséquente du suivi des patients de cette étude n'a pas modifié ces résultats²⁰. Il faut noter que la majorité de la population à l'étude était constituée de LNH folliculaire ou de bas grade, les LNH transformés ne constituant qu'un faible pourcentage des patients évalués. Dans la pratique, la presque totalité des patients qui seront des candidats potentiels au Zevalin^R auront reçu des traitements au rituximab.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan /¹³¹I-tositumomab : Les autres études actuellement publiées n'étaient pas randomisées. Citons les publications de Witzig (1999), Wiseman (2002), Schilder (2004), Kaminski (2001), Davies (2004), Vose(2000) et Harwood(2002). Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux de la section 5.5. Notons que les taux de réponse globale dans ces études se situent généralement aux alentours de 60-80% alors que les taux de réponse complète se situent autour de 30%. La durée de réponse est généralement d'environ 1 an et la survie sans évolution de la maladie se situe entre 6 et 12 mois et va jusqu'à 1,7 an lorsque seulement les répondeurs sont évalués.

b) Patients réfractaires au rituximab ou ayant récidivé sous rituximab :

Les études confirment un avantage pour les patients traités avec ces molécules.

L'utilisation du rituximab dans le traitement des lymphomes indolents récurrents ou réfractaires permet un taux de réponse globale de près de 50% et une durée de réponse médiane d'environ 1 an.⁵¹ Deux études ont vérifié l'efficacité de la radioimmunothérapie chez les patients ayant déjà reçu du rituximab.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan: Witzig et al.²⁷ a vérifié l'efficacité du Zevalin^R après une non réponse ou une réponse de moins de 6 mois au rituximab. Parmi les 57 patients de l'étude, le taux de réponse globale a été de 74% soit 15% de réponse complète et 59% de réponse partielle. Parmi les répondeurs, le temps jusqu'à progression a été de 8,7 mois (suivi en cours). Pour l'ensemble des patients, la durée de réponse a été de 6,4 mois.

¹³¹I-tositumomab : L'étude de Horning et al⁶ quant à elle évaluait l'efficacité du Bexxar^{MC} chez les patients dont la maladie a progressé après le rituximab (12,5% seulement des patients avec réponse \geq 6 mois). Le taux de réponse globale était de 68% et le taux de réponse complète était de 32%. La survie sans évolution

de la maladie était de 10,4 mois pour l'ensemble des patients et de 24,5 mois dans le sous-groupe des répondeurs confirmés.

Récidive post radioimmunothérapie

Les données préliminaires permettent de dire que le Zevalin^R ne semble pas compromettre une thérapie ultérieure

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan : La littérature récente laisse croire, qu'un traitement avec le Zevalin^R n'exclut pas l'essai d'autres chimiothérapies lorsque la maladie récidivera⁵². Un auteur a déjà rapporté des traitements subséquents avec chimiothérapie ou greffe de cellules souches. La toxicité a été jugée acceptable, les traitements ont été « raisonnablement » bien tolérés et une réponse clinique n'est pas exclue selon les auteurs de ces études rétrospectives^{53, 54}.

¹³¹I-tositumomab : Une étude a évalué le re-traitement avec ¹³¹I-tositumomab de patient préalablement traité avec l'¹³¹I-tositumomab et ayant eu une réponse de ≥ 3 mois. La durée de la réponse et l'innocuité semblent similaires au re-traitement comparativement au traitement précédent, Six patients ont développé des cancers secondaires.

Maladie disséminée vs « bulky »

Des auteurs ont avancé que les deux agents auraient une efficacité différente selon que la maladie est considérée disséminée ou « bulky » (données de lewington tableau 2). Les données proviennent d'études de sous-groupes non stratifiés et ne permettent pas de conclure (hypothèse).

Recommandation PGTM :

Dans l'ensemble, la radioimmunothérapie semble donc donner des résultats intéressants autant pour les patients qui ont déjà reçu du rituximab que ceux qui n'en ont jamais eu. Compte tenu de l'efficacité déjà démontrée du rituximab et de la plus grande complexité reliée à l'administration de la radioimmunothérapie par rapport à l'administration d'anticorps froids seulement, nous croyons que ces molécules devraient être réservées aux patients dont la maladie progresse suite à l'administration du rituximab et de chimiothérapie usuelle.

Les évidences actuellement disponibles pour l'utilisation de la radioimmunothérapie en première ligne de traitement ne sont pas encore assez fortes pour justifier une telle utilisation de ces agents. Dans un éditorial paru dernièrement, Connors¹⁰ mentionne que l'interprétation de l'importance de l'utilité clinique des nouveaux traitements doit se faire en regard de l'efficacité et aussi de la toxicité de ces traitements et que ces éléments doivent être mis en perspective par rapport aux alternatives qui sont actuellement utilisées. Or, les données disponibles avec le Bexxar^{MC} en première ligne ne comparent pas cette molécule avec le traitement usuel. Quant au Zevalin^R, aucune étude mesurant son efficacité en première ligne n'est encore publiée. L'évidence de supériorité d'un nouveau traitement ne peut se faire que par le biais d'études prospectives randomisées. De telles études seront donc nécessaires avant que le Bexxar^{MC} ou le Zevalin^R ne puisse être utilisé en première ligne dans le traitement du lymphome.

Les études présentement en cours et celles à venir permettront de mieux situer la place exacte de la radioimmunothérapie dans le traitement du lymphome non Hodgkinien folliculaire de type B.

Aucune étude publiée n'a encore évalué ces deux molécules de façon comparative. Le PGTM juge que les données actuelles ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un agent par rapport à l'autre. Le comité scientifique du PGTM souligne également que les évidences scientifiques concernant les deux produits ne sont pas de même niveau (étude randomisée disponible pour l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan mais pas pour le ¹³¹I-tositumomab).

Recommandation PGTM

Le Bexxar^{MC} et le Zevalin^R ne devraient pas constituer un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien folliculaire ou de bas grade.

Le PGTM recommande que **Zevalin^R** soit disponible dans les CHUs mais réservé pour les indications suivantes :

Patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade ou à cellules B CD 20 positif, récidivant ou réfractaire au rituximab.

Le patient doit avoir tenté 2 lignes de traitement dont au moins une comprenant du rituximab avant l'administration de Zevalin^R.

Le PGTM recommande que **Bexxar^{MC}** soit une option considérée dans les CHUs mais réservé pour les indications suivantes, en soulignant le manque d'étude randomisée disponible en ce moment :

Patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade ou folliculaire transformé ou non à cellules B CD 20 positif, récidivant ou réfractaire au rituximab.

Le patient doit avoir tenté 2 lignes de traitement dont au moins une comprenant du rituximab (à moins de contre-indication) avant l'administration de Bexxar^{MC}.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteurs principaux :

Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Martin Turgeon, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Auteur section pédiatrique :

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Auteur section économique

Benoît Cossette, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs :

Dr Harold J. Olney, MdCM, FRCPC, Hématologue-oncologue Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Membres du comité scientifique PGTM :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)
Benoît Cossette, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin^R) et ¹³¹I-tositumomab (Bexxar^{MC}) dans le traitement du lymphome non hodgkinien de type B, folliculaire

Version du :

9 février 2006

Approbation par le comité scientifique :

9 février 2006

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

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Lemieux B, Coiffier B. Radio-immunotherapy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bailliere's Best Practice in Clinical Haematology* 2005;18(1):81-95.
2. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(10):2453-63.
3. Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;103(12):4429-31.
4. Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments P. Rituximab (Rituxanmd) pour le traitement de première ligne des lymphomes non-hodgkiniens, de type B, folliculaires; 2005.
5. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(19):3918-28.
6. Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(4):712-9.
7. Dogan A. Modern histological classification of low grade B-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(1):11-26.
8. Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies. *Oncologist* 2000;5(5):376-84.
9. Rohatiner AZ, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(1):1-10.
10. Connors JM. Radioimmunotherapy--hot new treatment for lymphoma.[comment]. *New England Journal of Medicine* 2005;352(5):496-8.
11. Régie de l'assurance-maladie du Québec. Liste médicaments-Établissements, février 2006. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_eta_ajour.shtml site visité.
12. British Columbia Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for Palliative Therapy For Lymphoma Using Radioimmunotherapy: Rituximab-Priming for Ibritumomab 90Y (Zevalin), 1 janvier 2005. www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Lymphoma/ulyritz.htm site visité 20060126.
13. Food and Drug Administration. Bexxar label (20041222). www.fda.gov/cder/foi/label/2004/125011_0024lbl.pdf (site visité 20060126).
14. Agence Européenne d'évaluation des médicaments. Public Summary of positive opinion for orphan designation of iodine (131I) tositumomab for the treatment of follicular lymphoma, 12 décembre 2005. Site visité 20050423.
15. British Columbia Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for Palliative Therapy For Lymphoma Using Radioimmunotherapy: Tositumomab-Priming for I131 Tositumomab (Bexxar), 1 novembre 2005. www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Lymphoma/ulyritb.htm site visité 20060126.
16. Cancer Care Ontario. www.cancercare.on.ca/index_cancerDrugs.htm; site visité 20060126.
17. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(15):1531-48.

18. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(16):1631-41; quiz 42-3.
19. Wiseman GA, White CA, Sparks RB, et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2001;39(1-2):181-94.
20. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2004;5(2):98-101.
21. monographie Zevalin.
22. monographie Bexxar (FDA).
23. Silverman DH, Delpassand ES, Torabi F, Goy A, McLaughlin P, Murray JL. Radiolabeled antibody therapy in non-Hodgkins lymphoma: radiation protection, isotope comparisons and quality of life issues. *Cancer Treatment Reviews* 2004;30(2):165-72.
24. Zhu X. Radiation safety considerations with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Seminars in Nuclear Medicine* 2004;34(1 Suppl 1):20-3.
25. Vose JM. Bexxar: novel radioimmunotherapy for the treatment of low-grade and transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004;9(2):160-72.
26. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3793-803.
27. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-9.
28. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002;99(12):4336-42.
29. Schilder R, Molina A, Bartlett N, et al. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19(4):478-81.
30. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2005;352(5):441-9.
31. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated Chemotherapy With Fludarabine Followed by Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab for Untreated Follicular Lymphoma. [Report]. *Journal of Clinical Oncology* August 20 2005;23(24):5696-704.
32. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102(5):1606-12.
33. Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, et al. Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(8):1469-79.

34. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(6):1316-23.
35. Harwood SJ, Gibbons LK, Goldner PJ, Webster WB, Carroll RG. Outpatient radioimmunotherapy with Bexxar. Closed, clean air reservoir minimizes personnel radiation exposure. *Cancer* 2002;94(4 Suppl):1358-62.
36. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000;96(4):1259-66.
37. National Cancer Institute. Comparative Trial Between Bexxar and Zevalin.
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=361581&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1864907> site consulté le 4 octobre 2005.
38. National Cancer Institute. Phase III Randomized Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) With Either Rituximab or Iodine I 131 Tositumomab (Monoclonal Antibody Anti-B1) in Patients With Newly Diagnosed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma.
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=68321&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1864907> site visité le 4 octobre 2005.
39. National Cancer Institute. A Study of Rituximab versus Iodine I 131 Tositumomab Therapy for Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma.
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=360910&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1864907> site visité le 4 octobre 2005.
40. National Cancer Institute. Phase II Study of Iodine I 131 Tositumomab in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Older Patients With Previously Untreated Bulky Stage II or Stage III or IV Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=415955&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1864907> site consulté le 4 octobre 2005.
41. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(7):1263-70.
42. Zimmer AM. Logistics of radioimmunotherapy with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Seminars in Nuclear Medicine* 2004;34(1 Suppl 1):14-9.
43. Schaeffer C. *Drugs during pregnancy and lactation*. Amsterdam: Elsevier; 2001.
44. Murphy M. *Information médicale*. In: Berlex Canada 1-888-323-7539; 2005.
45. GlaxoSmithkline. *information médicale*. In: 1-800-387-7374, ed.; 2005.
46. Jerjis S, Croockewit S, Muus P, Schaap N, Preijers F, de Witte T. Cost analysis of autologous peripheral stem cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for patients with non Hodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia & Lymphoma* 1999;36(1-2):33-43.
47. Uyl-de Groot CA, Ossenkoppele GJ, Buijt I, Huijgens PC. Costs of peripheral blood progenitor cell transplantation using whole blood mobilised by filgrastim as compared with autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics* 1999;15(3):305-11.

48. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. *European Journal of Cancer* 2001;37(14):1781-9.
49. Vellenga E, van Agthoven M, Croockewit AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *British Journal of Haematology* 2001;114(2):319-26.
50. Jacobs P, Hailey D, Turner R, MacLean N. Allogeneic stem cell transplantation. An economic comparison of bone marrow, peripheral blood, and cord blood technologies. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000;16(3):874-84.
51. Winter JN, Gascoyne RD, Van Besien K. Low-grade lymphoma. *Hematology* 2004;203-20.
52. Hagenbeek A. Radioimmunotherapy for NHL: experience of 90Y-ibritumomab tiuxetan in clinical practice. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44 Suppl 4:S37-47.
53. Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, Wiseman GA, Witzig TE. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(18):3885-90.
54. Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, et al. Antilymphoma treatments given subsequent to Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Clinical Lymphoma* 2004;5(3):202-4.

ANNEXE 1

CRITERES DE SELECTION DES ETUDES

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du tositumomab en monothérapie ou en association avec d'autres agents pour le traitement du LNH folliculaire ou de faible grade.

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation de l'ibritumomab en monothérapie ou en association avec d'autres agents pour le traitement du LNH folliculaire ou de faible grade.

Les comparateurs ayant le plus d'intérêt sont les interventions habituellement utilisées dans les CHUs pour le traitement du LNH folliculaire ou de faible grade .

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ Survie
- ◆ Innocuité
- ◆ Qualité de vie
- ◆ Complications du traitement
- ◆ Évaluations pharmacoéconomiques

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective Étude randomisée	Étude rétrospective Étude non-randomisée
Type de communication	Publication complète	Abrégé
Patients	Patients avec LNH folliculaire ou de faible grade	Patients avec LNH intermédiaire ou agressif
Type d'intervention	¹³¹ I-tositumomab ⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan En monothérapie ou en association avec la chimiothérapie	¹³¹ I-tositumomab ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan Comme régime myéloablatif en pré-greffe
Langue	Français ou anglais	Autre langue que le français ou anglais

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche a été effectuée le 20050812, par l'intermédiaire d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to August week 1 2005
- ◆ Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations August 11, 2005
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd quarter 2005
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews 3rd quarter 2005
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) 3rd quarter 2005

La stratégie de recherche est inspirée d'un protocole du groupe Cochrane*

*Kober T, Klein TO, Bohlius J, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003805.

1 tositumomab.mp.	9 nhl.mp.
2 iodine-131 anti-B1 antibody.mp.	10 (hematol\$ adj malign\$.mp.
3 bex?ar.mp.	11 (haematol\$ adj malig\$.mp.
4 1 or 2 or 3	12 bcell\$.mp.
5 exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	13 b-cell\$.mp.
6 lymphom\$.mp.	14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
7 non-hodgkin\$.mp.	15 4 and 14
8 nonhodgkin\$.mp.	16 limit 15 to (english or french)

Pour l'ibritumomab tiuxetan les lignes 1 à 3 ont été remplacées par les termes ibritumomab.mp, yttrium-90 et zevalin.mp.

Cette stratégie de recherche a été effectuée automatiquement à chaque mise à jour de la base de données "Medline" et "Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations" par l'activation de l'option "SDI Auto-alert" de Ovid. Les résultats de cette recherche automatique ont été révisés, jusqu'au 26 janvier 2006, par les auteurs principaux pour s'assurer de l'inclusion de nouveaux articles rencontrant les critères.

La recherche a également été réalisée en utilisant EMBASE (1980 to 2005), par l'intermédiaire d'Ovid, le 13 juillet 2005. La stratégie de recherche est inspirée d'un protocole du groupe Cochrane*

*Kober T, Klein TO, Bohlius J, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003805.

2. Fonction "Related articles" de PubMed

La fonction "Related articles" de PubMed a été utilisée pour tenter de trouver des articles similaires aux articles retenus pour cette évaluation et répondant aux critères d'inclusion / exclusion. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de nouveaux articles.

3. Résumés de congrès

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site Internet de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour les années 2000 à 2005 de la conférence annuelle. La recherche a été effectuée dans les champs "Title" et "abstract Body". Les mots clés suivants ont été utilisés :

- ◆ Tositumomab OR Bexxar AND
- ◆ Ibritumomab tiuxetan OR Zevalin AND

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site Internet de l'American Society of hematology pour les années 2002 à 2004 de la conférence annuelle.

4. Contact des compagnies pharmaceutiques

Les compagnies GlaxoSmithKline et Berlex manufacturiers du ¹³¹I-tositumomab et de l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan respectivement, ont été contactées.

ANNEXE 3

CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	Type	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats*						Commentaires
					Var 1 ^o	X	RC	IC	ρ	Clin	
Witzig et al 2002 ₂	1	Rituximab 375mg/m ² X 4 cycles	1	143	Réponse globale (ORR)	⁹⁰ Y Ib 80% Ritux 56%	0,3	⁹⁰ Y Ib [68,1-87,7] Ritux [43,4-67,4]	0,002	S	Différence non significative sur le temps jusqu'à la progression et la durée de la réponse
Horning 2005	2	Aucun	NA	40	Non spécifiée TGR RC TP	68% 32% 10,4 mois	NA NA NA	ND ND (5,7-18,6)	Aucun comparateur	S	
Kaminski 2001	2	Aucun	NA	60	Non spécifiée TGR RC DR	65% 20% 6,5 mois	NA NA NA	ND ND (3,1-11,3)	Comparateur historique uniquement	S	

DR= durée réponse; NA= non applicable; ND= non disponible; RC=réponse complète; TGR= taux global de réponse; TP= temps jusqu'à la progression

Type de publication:

Selon la hiérarchie des études : études randomisées 1; études observationnelles : 2; observations cliniques non-systématiques : 3

Biais:

Score selon grille d'évaluation de la validité interne (0 : aucun biais éliminé ou contrôlé; 4 : les biais ciblés ont été éliminés ou contrôlés)

N : Nombre total de patients analysés/nombre total de patients randomisés ou inclus au départ

Résultats :

Var 1^o : variable primaire; x : résultat variable primaire; RC : rapport de cote; IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; clin : cliniquement significatif (S : significatif; NS : non-significatif);

ANNEXE 4

TRADUCTION DE TERMES COURAMMENT EMPLOYÉS EN ONCOLOGIE

Anglais	Français
Complete response	Réponse complète
Disease-free survival	Survie sans récurrence
Event-free survival	Survie sans événements
Failure Free survival	Survie sans échec du traitement
OVERALL RESPONSE RATE (ORR)	Taux global de réponse
OVERALL SURVIVAL	Survie globale
Partial response	Réponse partielle
Progression-free survival	Survie sans évolution de la maladie
Remission duration	Durée de rémission
RESPONSE RATE	Taux de réponse
TIME TO PROGRESSION	Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie
Time to treatment failure	Temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement

ANNEXE 5

PRÉPARATION DES ANTICORPS ET DES ISOTOPES

Ibritumomab⁴²

- ◆ à 1,3 ml de Zevalin il faut ajouter
- ◆ un volume d'Yttrium-90 équivalent à 40 mCi
- ◆ un volume calculé d'acétate de sodium selon le volume d'Yttrium-90 nécessaire pour obtenir 40 mCi X 1,2
- ◆ La différence en volume pour obtenir 10 ml au total est complétée par une solution tampon

Dans l'ordre : acétate de sodium + Yttrium-90 + Zevalin^R
Incubation de 5 minutes puis addition du tampon

Calcul de la dose d'⁹⁰Y Zevalin^R équivalent à 0,4 mCi/kg (à l'aide d'un système de calibration de radioactivité)

Prélèvement de la dose dans une seringue (conserver au réfrigérateur, stable 8 heures)

Il faut utiliser des seringues en plastiques blindées spécialement conçues pour l'Yttrium-90 (les seringues en plomb ou en tungstène habituellement utilisées en médecine nucléaire ne conviennent pas)²⁴

Administration de la dose (avec un filtre 0,22 µ)

¹³¹I-tositumomab

Étape dosimétrique:

- ◆ Le tositumomab doit être dilué avant l'administration. On doit ajouter les 32ml (450mg) d'anticorps à 18 ml de NS pour un volume final de 50ml. Cette solution reconstituée est stable 24 hres lorsque réfrigérée et 8 hres à température pièce. Elle doit être administrée pendant 60 minutes en utilisant un filtre 0.22µ.
- ◆ La fiole d'iode-131 tositumomab doit être décongelée environ 60 minutes à température pièce. On doit calculer le volume de solution pour une dose de 5 mCi selon l'activité de la fiole. La dose calculée doit être prélevée et son activité mesurée. Au besoin, on doit compléter pour obtenir une activité de 5 mCi. Une fois le volume de ¹³¹I- tositumomab complété, on doit ajouter du tositumomab « froid » si le contenu en anticorps de la solution est de moins de 35mg. Finalement, le volume final doit être ajusté à 30 ml en ajoutant du NS. La fiole de ¹³¹I- tositumomab doit être conservée dans le blindage fourni. La solution préparée doit être administrée via la même tubulure que le tositumomab « froid » et cette tubulure doit être blindée suffisamment. L'administration se fait sur 20 minutes.

Étape thérapeutique :

La préparation se fait de façon similaire à l'étape dosimétrique à l'exception que la dose d' ¹³¹I-tositumomab préparée est la dose spécifique calculée pour le patient selon les résultats de l'étape dosimétrique.