

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rituximab (Rituxan^{md}) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

SECTION 1. CONTEXTE

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

Le LNH folliculaire est le plus fréquent des LNH indolents. La maladie est caractérisée par des rémissions suite au traitement suivies par des rechutes. Le traitement initial est associé à un haut taux de réponse qui diminue lors des traitements subséquents avec des rémissions de plus courte durée. La survie médiane était il y a quelques années, de 8 à 10 ans mais semble s'améliorer avec les nouveaux régimes. La guérison est peu probable. Il n'existe aucune évidence que le traitement précoce augmente la survie d'où l'approche de surveillance active « watch and wait » préconisée par plusieurs auteurs pour un patient asymptomatique¹.

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

Le présent document vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts reliées à l'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

Le rituximab a reçu l'approbation de Santé Canada en août 2006 pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires. Il est également indiqué dans le traitement des lymphomes non-hodgkinien diffus à larges cellules B et au traitement des lymphomes folliculaires.

SECTION 3. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Il existe plusieurs avenues thérapeutiques pour le traitement des lymphomes folliculaires. Depuis les dernières années, le rituximab associé à la chimiothérapie semble être le choix de traitement de première intention prisé par les cliniciens. Des chimiothérapies orales sont également disponibles, de même qu'un traitement à base de rituximab seul. Les patients reçoivent entre 4 et 8 cycles selon les traitements. Ils sont ensuite suivis de près et sont retraités à nouveau lors des rechutes. Le traitement d'entretien serait utilisé pour retarder les rechutes. Il vient donc s'ajouter à l'arsenal habituellement utilisé.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

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

L'administration du rituximab entraîne une déplétion rapide et soutenue des cellules B circulantes et localisées dans les tissus. Le renouvellement des cellules B débute approximativement 6 mois suivant la fin de l'administration du rituximab et les cellules retournent à leur valeur médiane vers le 12^{ème} mois. Cet effet peut avoir des conséquences dans un contexte d'administration en traitement d'entretien (cf. effets indésirables).

Insuffisance hépatique: aucun ajustement recommandé

Insuffisance rénale: aucun ajustement recommandé

T_{1/2} chez l'humain (injection intraveineuse) : 3.2 jours après une seule injection et 8.5 jours après 4 doses hebdomadaires.

Posologie: La dose habituelle de rituximab est de 375 mg/m² iv. La posologie pour le traitement d'entretien varie toutefois d'une étude à l'autre (cf. tableau en annexe) ce qui rend la recommandation plus difficile.

Interactions médicamenteuses: Une hypotension passagère peut survenir lors de la perfusion du rituximab. Il y a lieu d'envisager le retrait des doses d'antihypertenseurs dans les 12 heures qui précèdent la perfusion du rituximab jusqu'à la fin de celle-ci.

Rituximab (Rituxan®) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

SECTION 5. PRÉPARATION ET ADMINISTRATION¹⁵

- ◆ Dilution dans un soluté de 250-500 ml de NaCl 0.9% à perfuser selon un débit graduel. Une prémédication d'acétaminophène et de diphenhydramine est administrée avant le rituximab. La première perfusion devrait être débutée à un débit de 50 mg/h, qui augmenté aux 30 minutes par palier de 50 mg/h, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Chez les patients qui ont bien toléré le premier traitement, la deuxième perfusion peut être débutée à un débit de 100 mg/h, augmenté aux 30 minutes par paliers de 100 mg/h jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Une perfusion accélérée de 90 minutes peut également être administrée chez les patients n'ayant pas eu de réaction liée à la perfusion lors de la première dose. On administre 20% de la dose en 30 minutes et le reste de la perfusion en 60 minutes. Un corticostéroïde doit préalablement être administré. Si une réaction liée à la perfusion se produit, l'administration doit être interrompue et un traitement de support peut être administré. La perfusion peut-être reprise à demi-débit lors de la résolution des symptômes.

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES

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

Un des effets connus du rituximab est la déplétion cellulaire des lymphocytes B. Dans les études, les patients des groupes « observation » ayant reçu du rituximab en phase d'induction ont vu leurs comptes cellulaires se normaliser. Par contre, les patients recevant un traitement d'entretien au rituximab ont eu des lymphopénies prolongées. Les taux se sont toutefois normalisés à la fin des traitements d'entretien⁹. Les infections par conséquent, ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant du rituximab en traitement d'entretien¹¹. Des cas d'infections graves, des pneumonies à *pneumocystis carinii* et des cas d'activation de carcinomes cutanés à cellules squameuses ont également été rapportés¹⁴. Quoique rare, une toxicité pulmonaire sévère (bronchospasme, hypoxie et infiltrats pulmonaires) a également été rapportée avec le rituximab^{15,16}. Des cas de réactivation d'hépatite B sont survenus suite à l'utilisation du rituximab.¹⁵ Des tests de dépistages des anticorps sont recommandés avant son utilisation et un monitoring serré doit être fait.

Effets indésirables ^{10,11} (grade 3 ou 4)	(%)
Granulocytopénie	13%
Lymphocytopénie	22%
Leucocytopénie	10%
Neutropénie	10.8%

SECTION 7. ASSOCIATIONS, GROUPES D'EXPERTS, AGENCES GOUVERNEMENTALES

Le British Columbia Cancer Agency a introduit le traitement d'entretien avec le rituximab des lymphomes indolents dans ses protocoles³.

Action Cancer Ontario a également incorporé le traitement d'entretien au rituximab dans ses lignes directrices mais les cas doivent être préalablement approuvés pour le remboursement⁴.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande en date de septembre 2007 que l'utilisation du rituximab comme traitement d'entretien soit limitée à des études cliniques⁵.

Santé Canada : Approuvé en août 2006 pour le traitement d'entretien d'un lymphome non hodgkinien folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction.

Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) (régime général et liste établissement) : Approuvé en février 2007 pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction, et ce, jusqu'à progression de la maladie ou pour une période maximale de 2 ans⁶.

SECTION 8. ÉTUDES CLINIQUES

- ◆ La recherche de littérature a permis d'identifier plusieurs études évaluant le rituximab en traitement d'entretien. Seules les études incluant des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien de type folliculaire ont été retenues.

8.1 Traitement d'entretien après un traitement d'induction à base de rituximab seul

Une première étude de phase II a évalué le rituximab en entretien à raison de 4 doses hebdomadaires, aux 6 mois pour une durée de 2 ans, à la suite d'un traitement d'induction à base de rituximab en monothérapie. Les patients devaient être atteints d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome lymphocytaire⁷. Les patients de stade II,III ou IV ne devaient pas avoir été traités auparavant. Des patients de stade I ou II qui avait rechuté après un traitement de radiothérapie pouvaient être inclus dans l'étude. Cette étude ouverte, multicentrique a inclus 62 patients pour la première phase, dont 61% étaient porteurs d'un lymphome folliculaire. Soixante patients étaient évaluables après le traitement d'induction. Seuls les patients ayant répondu ou ayant une maladie stable après le traitement d'induction (55 patients) ont pris part au traitement d'entretien. La majorité d'entre eux (36) ont reçu 4 cycles. Après un suivi médian de 30 mois, la survie sans évolution de la maladie était de 69% à un an et de 64% à 2 ans. Il est à noter que ces résultats incluent tous les patients de l'étude et que les nombres de patients à différents moments dans l'étude sont rapportés de manière très confuse dans le texte.

Rituximab (Rituxan®) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

Une seconde étude de phase II randomisée a évalué si un traitement d'entretien au rituximab était plus efficace qu'un traitement à base de rituximab administré seulement lors de la récurrence⁸. Cent quatorze patients porteurs d'un lymphome folliculaire ou lymphocytaire ont pris part à un traitement d'induction de 4 doses hebdomadaires de rituximab. Seulement les 90 patients ayant répondu ou ayant une maladie stable ont été randomisés à la deuxième partie de l'étude (44 au traitement d'entretien et 46 au retraitement à la récurrence). Quarante-cinq pour cent des patients du groupe rituximab en traitement d'entretien ont reçu les 4 cycles planifiés. Les patients du groupe rituximab en entretien ont eu une survie sans évolution de la maladie de l'ordre de 31 mois versus seulement 7 mois pour les patients traités lors de la récurrence seulement (p=0.007). Les différences des taux de survie n'étaient toutefois pas significatives (72% versus 68%). Il est à noter que la durée de la réponse à un traitement de rituximab était similaire lorsque donné en entretien ou lors de la récurrence (31.7 mois versus 27.4 mois). Le bénéfice du rituximab est donc le même que le patient le reçoit en entretien ou lors de la récurrence.

Une autre étude, celle-ci de phase III, randomisée, multicentrique, a évalué un traitement d'entretien au rituximab versus l'observation suite à un traitement d'induction au rituximab en monothérapie⁹. Seules les données de 185 patients porteur d'un lymphome folliculaire ont été analysées (sur 202 patients ayant pris part au traitement d'induction). Les 150 patients ayant répondu ou ayant eu une maladie stable ont été randomisés dans les 2 groupes. Les groupes étaient bien équilibrés. Les patients (55/73) du groupe entretien ont reçu une dose de rituximab aux 2 mois pour 4 doses au total. Le taux de survie sans événement, l'objectif primaire, était de 23.2 mois pour les patients du groupe rituximab en entretien et 11.8 mois pour les patients sous observation (HR=0.61, IC95% 0.40-0.93, p=0.024). Trente pour cent de ces patients n'avaient jamais été traités auparavant.

8.2 Traitement d'entretien suite à un traitement d'induction à base de chimiothérapie avec ou sans rituximab

Forstpointer a mesuré l'effet d'un traitement d'entretien chez des patients porteur d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome du manteau ayant reçu comme traitement d'induction une chimiothérapie à base de fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone (FCM) avec ou sans rituximab.¹⁰ Ces patients avaient un lymphome récidivant ou réfractaire. Après une analyse intérimaire, la première randomisation a été cessée avec 319 patients, à cause de la supériorité du bras chimiothérapie et rituximab. La deuxième randomisation (au traitement d'entretien ou à l'observation) a également été interrompue après 176 patients, lorsque le bras rituximab en traitement d'entretien a démontré un avantage par rapport au groupe observation. Le rituximab en entretien était administré pour 4 doses hebdomadaires aux 2 mois au mois 3 et 9 après la fin du traitement d'induction. Le

taux de survie estimé à 3 ans (n=176) était de 77% pour les patients avec rituximab en entretien et de 57% (p=0.1) pour les patients du groupe observation. Le taux de survie médian n'est pas atteint pour les 2 groupes. Après un suivi médian de 26 mois, la durée réponse n'est pas atteinte pour les patients du groupe rituximab en entretien et est de 17 mois pour les patients du groupe observation. Il est à noter que ces conclusions sont tirées d'analyse de sous-groupe d'un devis 2 par 2.

Van Oers, en 2005, a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien au rituximab versus l'observation chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire ayant reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie de type CHOP avec ou sans le rituximab. Pour la première randomisation, 474 patients ont été enrôlés à recevoir CHOP ou R-CHOP. Les taux de réponse après la première randomisation étaient de 85.1% versus 72.3% en faveur du groupe R-CHOP (p<0.001). Avec un suivi médian de 39.4 mois après la première randomisation, la survie sans évolution de la maladie était de 33.1 mois pour le groupe R-CHOP versus 20.2 mois pour le groupe chimiothérapie seule. Des 366 patients ayant répondu à la première ligne de traitement, 334 patients ont été randomisés à la 2^{ème} phase de l'étude, dont 167 patients dans chaque bras. Avec un suivi médian de 33,3 mois depuis la 2^{ème} randomisation, la survie sans évolution de la maladie était de 51.5 mois pour le groupe entretien et 14.9 mois pour le groupe observation (p<0.01) Le rituximab en entretien a augmenté le taux de survie à 3 ans de 77.1% à 85.1% (p=0.011). Les auteurs ont évalué, même si l'analyse n'était pas prévue au départ et qu'elle demeure une analyse de sous-groupe, que le traitement d'entretien avait eu un avantage même si les patients avaient reçu du rituximab en induction. Après un traitement d'induction au CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 42.2 mois pour le groupe rituximab et 11.6 mois pour l'observation. Pour les patients ayant eu un traitement d'induction au R-CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 51.8 mois pour l'entretien et 23 mois pour le groupe observation.¹¹

Finalement, Hoschter a présenté des résultats lors du congrès de l'ASH en 2005. Ces données ne sont toujours pas publiées. On a voulu évaluer l'impact d'un traitement d'entretien versus l'observation chez des patients ayant reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie de type CVP. Les patients recevaient 4 doses hebdomadaires de rituximab aux 6 mois. Le rapport de cote pour la survie sans progression après un suivi médiane de 3 ans était de 0.38 (p=3x10⁻⁸) en faveur du traitement d'entretien. La survie était également meilleure dans le groupe rituximab (HR= 0.66 ;p=0.09). La survie globale estimée à 5 ans est de 88% pour le groupe rituximab contre 72% pour le groupe observation.¹²Ces données seront à vérifier lors de la publication finale.

8.3 Études en cours

L'étude PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance) actuellement en cours jettera de la lumière sur ces données.

Rituximab (Rituxan®) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

L'étude évalue l'effet d'un traitement d'entretien ou l'observation suite à un traitement d'induction à base de rituximab et de 4 régimes de chimiothérapie (clin trials.gov), dont le CVP, le standard actuel utilisé au Québec. Une autre étude du groupe allemande GLSG (German Low Grade Lymphoma Group) évaluera le rituximab en traitement d'entretien versus l'observation après avoir reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie et de rituximab (www.clinicaltrials.gov).

SECTION 9. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'acquisition

Médicaments	Coût (\$)
Rituximab 10 mg/ml	Fiole de 10 ml = 461.10\$ Fiole de 50 ml = 2305.50\$ Coût de 1 mg = 4.61 \$

Coût de traitement par patient

Médicaments	Doses moyennes	Coût 1 traitement	Coût total
Rituximab	375 mg/m ² iv q3 mois x 8 doses	2996\$	23 972\$ sur 2 ans

Analyse pharmacoéconomique

Une analyse pharmacoéconomique a été effectuée en Ontario pour évaluer si le traitement d'entretien d'un lymphome folliculaire avec le rituximab était coût-efficace par rapport à l'observation seule¹³.

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

Certaines hypothèses ont été retenues pour l'analyse : que le bénéfice du traitement disparaîtrait après 5 ans, qu'un patient devrait recevoir en moyenne un traitement à chaque 2 ans, et qu'une fois en maladie progressive, le patient demeurerait dans cet état. Pour une amélioration de survie de 0.932 ans, une amélioration QALY de 0.839, des coûts *différentiels* de 17 136\$, on obtient un ratio de 20 428\$, ce qui représente une option coût-efficace.

SECTION 10. ANALYSE/RECOMMANDATIONS

Faits à considérer :

- ◆ Plusieurs études de phase II et III qui ont évalué le rituximab en traitement d'entretien avec plusieurs schémas de traitements différents ont démontré des bénéfices.
- ◆ La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie.

- ◆ La pratique usuelle au Québec veut qu'on administre en première intention de traitement, une chimiothérapie à base de CHOP ou CVP en combinaison avec le rituximab. Seules des analyses de sous-groupe ont démontré un avantage du rituximab en entretien lorsque une chimiothérapie et le rituximab étaient administrés en traitement d'induction.
- ◆ Les données des études démontrent des bénéfices pour des patients en première intention de traitement et plus, selon différents schéma.
- ◆ La place des traitements d'entretien reste à identifier vis à vis les autres traitements dont la radioimmunothérapie.

Mise en garde

Les effets indésirables à long terme du rituximab ne sont pas négligeables. Un suivi serré des patients traités est nécessaire particulièrement au niveau des lymphopénies, des taux d'immunoglobulines et des risques d'infection. De plus, les études excluaient les patients porteur du VIH. Il n'y a pas de données publiées concernant cette population.

Recommandations :

- ◆ À la lumière des données publiées, le PGTM recommande que le rituximab puisse être utilisé en traitement d'entretien chez des patients ayant répondu à une première intention de traitement
- ◆ Basé sur l'étude de phase III avec un plus grand nombre de patients, une des posologies envisageable est 375 mg/m² iv q3 mois x 8 doses,

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.

SECTION 11. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante:

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

Rituximab (Rituxan®) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Nathalie Letarte, département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Utilisation textuelle d'autres documents

Des portions de ce document ont été reprises textuellement des évaluations PGTM suivantes : Rituximab (Rituxan^{MD}) dans le traitement du lymphome folliculaire.

Révision

Nathalie Marcotte, département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
D^r Bernard Lemieux, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)
Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Céline Dupont, 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)
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

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

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 8 novembre 2007.

RITUXIMAB (RITUXAN) dans le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Tableau 1

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hainsworth 7	62 (46)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire indolent ou lymphocytaire stade II,III ou IV en première intention ou stade I ou II si récidive	Induction avec R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m ² iv q semaines x 4 doses q 6 mois ad progression ou maximum x 4 doses	Survie sans progression Suivi médian de 30 mois Survie actuarielle : 34 mois Survie sans progression à 1 an : 69% à 2 ans : 64%	62 pts au départ, 60 évaluable, 55 avec réponse ou maladie stable, 46 aurait reçu au moins une dose en entretien, résultats pour tous les patients mélangés. 74% des patients ont au moins reçu une dose en entretien EI grade 1-2 lors du traitement d'induction Fièvre 18% Frissons 26% Nausées 21% Réaction reliée à l'infusion 6% EI lors du traitement d'entretien Aucun effet grade 3-4
Hainsworth 2005 ⁸	114 (44)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire indolent et lymphoma lymphocytaire (<i>follicular small cleaved</i> (grade 1), <i>follicular mixed small cleaved and large cell</i> (grade 2) SLL) préalablement traités	Induction avec R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 q 6 mois ad progression ou maximum x 4 cycles OU traitement lors de la récidive	Survie sans progression 31.3 mois vs 7.4 mois (p=0.007) Suivi médian de 41 mois Mais bénéfice du rituximab est le même dans les 2 groupes : 31,7 mois versus 27.4 mois Survie à 3 ans 72 % vs 68% (NS)	EI grade 3-4 Groupe entretien : 2 patients :réactions liées à la perfusion 1 patient : fatigue 1 patient : neutropénie Groupe re-traitement 1 patient : anémie 1 patient : dyspnée
Ghielmini 2004 ⁹	202	Phase III, randomisée, ouverte	Lymphome folliculaire CD20+ grade I,II ou III récidivant ou non traité	Induction avec R 375 mg/m ² iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : randomisation à R 375 mg/m ² iv q2 mois x 4 doses Ou observation	Taux réponse induction : 52% (8% RC) Suivi médian 36 mois Survie sans événement 23.2 mois versus 11.8 mois (HR=0.61, IC95% 0.40-0.93, p=0.024)	Différence significative de réponse au traitement d'induction pour les patients jamais traités : 67% versus 46% p=0.0097 <u>Effets indésirables grade 3 ou 4</u> Phase induction Réaction reliée à la perfusion 2.5% Asthénie 4% Neutropénie 9.4% Phase d'entretien Non hématologique : 10% Hématologique : 18%

RITUXIMAB (RITUXAN) dans le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Forstpointer ¹⁰	319 (176)	Étude de phase III ouverte, randomisée	Lymphome folliculaire avancé ou récidivant ou réfractaire et lymphome du manteau	1 ^{ère} randomisation : FCM +/- R x 4 cycles Si réponse objective ou maladie stable : 2 ^{ème} randomisation : R 375 mg/m ² iv q semaine x 4; 3 mois et 9 mois après induction Ou observation	Première randomisation arrêtée après 147 patients car R-FCM plus efficace que FCM Survie à 3 ans (n=176) 77% vs 57% (p=0.056) Suivi médian de 26 mois : Durée réponse : non atteinte vs 17 mois	EI phase d'entretien Grade 1-2 Infection 24% Neurotoxicité 13% Réaction liée à la perfusion 8% Grade 3 et 4 Granulocytopénie 13% Lymphocytopénie 22% Leucocytopénie 10%
Van Oers 2005 ¹¹	474 (334)	Phase III, randomisée, ouverte	Lymphome folliculaire indolent stade III ou IV en première intention ou en récidive après un maximum de 2 lignes de traitement sans anthracyclines	1 ^{ère} randomisation : R-CHOP x 6 versus CHOP x 6 2 ^{ème} randomisation chez RC ou RP : R 375 mg/m ² iv q3 mois x 8 doses Ou observation	1^{ère} randomisation : Taux réponse RG 85.1% vs 72.3% (p<0.001) CR 29.5% vs 15.6% (p<0.001) Suivi médian de 39.4 mois Survie sans progression 33.1 mois vs 20.2 mois (p<0.001) 2^{ème} randomisation : Suivi médian de 33,3 mois Survie sans progression 51.5 mois vs 14.9 mois p<0.001) Survie globale à 3 ans 85% vs 77% (p=0.011)	Patients ayant reçu CHOP à l'induction Survie sans progression 42.2 mois vs 11.6 mois (p<0.001) Patients ayant reçu R-CHOP à l'induction Survie sans progression 51.8 mois vs 23.0 mois (p=0.04) EI grade 3 ou 4 traitement induction Neutropénie 54.7% vs 48.2% EI phase d'entretien Neutropénie 10.8% vs 5.4% Infection grade 3 ou 4 9% vs 2.4%
Hochster Abrégé ¹² 2005	304	Phase III, randomisée, ouverte	Lymphome folliculaire stade III ou IV de grade I ou II et lymphome lymphocytaire petite cellule (SLL)	CVP x 6-8 cycles Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m ² iv q 6 mois x 4 doses Ou observation	Survie sans progression HR = 0.38 (p=3x10 ⁻⁸) (après suivi médian de 3 ans) Survie HR= 0.66 (p=0.09)	NR

RITUXIMAB (RITUXAN) dans le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires

RÉFÉRENCES

1. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, Weigert O, Lenz G, Unterhalt M. Current management of follicular lymphomas. *British Journal of Haematology* 2007;136(2):191-202.
2. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-301.
3. Monographie du rituximab. British Columbia Cancer Agency, 2007. (Accessed 3 octobre, 2007, at www.bccancer.bc.ca)
4. Information sur les médicaments: rituximab. Cancer Care Ontario. (Accessed 3 octobre, 2007, at www.cancercare.on.ca)
5. Follicular lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. (Accessed 3 septembre, 2007, at www.nccn.org)
6. Liste établissement. Régie de l'assurance-maladie du Québec, 2007. (Accessed 3 septembre 2007 at www.ramq.gouv.qc.ca)
7. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4261-67.
8. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(6):1088-95.
9. Ghielmini M, Schmitz S, Cogliatti S. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-23.
10. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-8.
11. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(6):1103-8.
12. Hochster H, Weller E, Gascoyne R. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma: results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 2005:349.
13. Mikhael J. Maintenance therapy with rituximab for follicular lymphoma: a canadian perspective. *Blood* 2006:345.
14. Fogarty GB, Bayne M, Bedford P et al. Three cases of activation of cutaneous squamous-cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol* 2006;18:155-6.
15. Monographie du Rituxan. Roche Canada. 2007. www.rochecanada.com.
16. Santé Canada. Avis sur les médicaments. Association possible de RITUXAN® (rituximab) avec la réactivation de l'hépatite B 27 juillet 2004.