



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

RITUXIMAB (RITUXAN^{MD}) pour le traitement de première ligne des lymphomes non-hodgkiniens, de type B, folliculaires

Évaluation complète

Version initiale: mai 2005; mise à jour: février 2006
Revue de littérature complète en date de mai 2005

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



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 MATIÈRES

SOMMAIRE	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	5
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	6
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	7
3.1 Mécanisme d'action	7
3.2 Posologie et administration	7
3.2.1. Dose adulte.....	7
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....	8
4.1 Paramètres pharmacocinétiques.....	8
4.2 Interactions médicamenteuses	8
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	9
5.1 Évolution de la maladie et options de traitement pour l'indication retenue.....	9
5.2 Évaluation de la qualité méthodologique des études	9
5.3 Études retenues.....	9
5.4 Études non retenues	12
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ.....	13
6.1 Événements indésirables sérieux	13
6.2 Incidence d'événements indésirables	14
6.3 Contre-indications	15
6.4 Données disponibles dans la grossesse.....	15
6.5 Données disponibles dans l'allaitement.....	15
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	16
7.1 Coûts du rituximab	16
7.2 Coûts des alternatives de traitement	16
7.3 Calcul des coûts du rituximab pour le traitement en première ligne des LNH folliculaires.....	16
7.4 Études pharmacoéconomiques	16
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	17
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS.....	18
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	19
ANNEXE 1 QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION / EXCLUSION.....	22
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE.....	23
ANNEXE 3 TRADUCTION DE TERMES UTILISÉS DANS CE DOCUMENT..	24
ANNEXE 4 ÉVALUATION DES ÉTUDES CLINIQUES.....	25

SOMMAIRE

Aucun médicament n'a, à ce jour, pu démontrer un impact sur la survie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) folliculaires. Le but premier du traitement est donc d'induire une rémission de la plus longue durée possible.

L'étude de Marcus^(1, 2) a utilisé un comparateur pertinent pour la pratique des CHUs et les résultats, présentés dans le tableau ci-dessous, démontrent les bénéfices du rituximab.

	Rituximab + CVP (n=162)	CVP (n=159)
Posologie	rituximab : 375 mg/m ² , iv, au jour 1 de chaque cycle CVP : voir ci-contre	cyclophosphamide (750 mg/m ² , iv) vincristine (1,4 mg/m ² , iv, max de 2 mg/dose) au jour 1 de chaque cycle; prednisone : 40 mg/m ² , po, jours 1-5 de chaque cycle
Évidences cliniques		
Temps médian au décès ou à un nouveau traitement du LNH*	46,3 mois	12,3 mois
Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie*	33,6 mois	14,5 mois
Taux de réponse complète*	41%	11%
Survie globale (estimé Kaplan-Meier à 3 ans) (p=0,07)	89%	81%
Événements indésirables (EI) (différences importantes entre les 2 groupes)		
EI dans les 24 h suivant perfusion	71%	51%
Neutropénie grade 3 ou 4	24%	14%
Coût par cycle / 8 cycles	3010\$ / 24 080\$	26\$ / 208\$

Les résultats d'efficacité présentés ci-dessus sont tirés de la mise à jour (suivi moyen de 42 mois) lors du congrès 2005 de l'American Society of Hematology (ASH).⁽²⁾ Les résultats d'innocuité sont tirés de la publication de 2005.⁽¹⁾

*p< 0,0001

Recommandation PGTM :

Ces résultats supportent l'utilisation du rituximab en combinaison avec la chimiothérapie (CVP de préférence) pour le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires de stades III et IV.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) arrivent au cinquième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués au Canada derrière les cancers du poumon, du sein, de la prostate, et du côlon et rectum.⁽³⁾ L'incidence annuelle au Québec est de 1550 cas.

Évolution de la maladie^(4, 5) :

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 de traitements subséquents avec des rémissions de plus courte durée. La survie médiane est de 6 à 10 ans et la guérison est très peu probable. Il n'existe aucune évidence que le traitement précoce de la maladie augmente la survie d'où l'approche de surveillance active "Watch and Wait" préconisée par plusieurs auteurs pour un patient asymptomatique.

La présente analyse de littérature est une évaluation des données probantes pour l'utilisation du rituximab (Rituxan^{md}) en première ligne de traitement des LNH, de type B, folliculaires. L'évaluation des données probantes portant sur l'utilisation du rituximab pour d'autres diagnostics est présentée dans un document séparé. Une première version de ce document a été préparée en mai 2005. Certaines sections ont été révisées en février 2006. La revue de littérature complète n'a par contre pas été mise à jour depuis avril 2005.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Rituximab
Nom commercial	RITUXAN^{MD} (Amérique du Nord) MabThera^{md} (Europe)
Nom du fabricant / distributeur	Genentech / Hoffman-La Roche
Classe pharmacologique	10:00 Antinéoplasiques

Statut organismes réglementaires :

Tableau 1 : indications reconnues par les organismes réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Union européenne

	Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada⁽⁶⁾ www.hc-sc.gc.ca/BDPP	Food and Drug Administration⁽⁷⁾ (FDA, États-Unis) www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Communauté Européenne (CE)⁽⁸⁾ : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm
LNH folliculaire ou de faible grade, de type B, réfractaire ou récidivant	X	X	X
LNH folliculaires de stades III et IV, en première ligne de traitement, avec le CVP	X		X
LNH diffus, à larges cellules en combinaison avec la chimiothérapie	X	X	X

EMA= Agence européenne d'évaluation des médicaments; FDA= Food and Drug Administration
Les indications ont été vérifiées en date du 13 février 2006.

Statut de certaines agences gouvernementales canadiennes :

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)⁽⁹⁾ :

- Non inclus à la Liste médicaments- Établissements, version du 9 février 2006. Seul le traitement du LNH folliculaire réfractaire ou récidivant est reconnu.

British Columbia Cancer Agency (BCCA)^(10, 11) :

- Monothérapie : maladie progressive après le traitement avec des agents alkylants et analogues des purines.
- Combinaison avec la chimiothérapie (CVP) : LNH folliculaire de grade 1-3, de stade avancé.

Cancer Care Ontario (CCO)^(12, 13) :

- Monothérapie : LNH folliculaire récidivant suite à un traitement avec anthracycline et analogue des purines ou patient ne tolérant pas la chimiothérapie en raison de toxicité hématologique.
- Combinaison avec la chimiothérapie : LNH folliculaire pour un patient naïf au traitement ou déjà traité, en combinaison avec la chimiothérapie. Le patient ne peut avoir reçu de rituximab précédemment. Chimiothérapie non spécifiée.

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

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. La portion Fc provoque une réponse immunitaire de l'hôte menant à la lyse des cellules B normales et cancéreuses. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire incluent une cytotoxicité dépendant du complément et une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

L'administration de rituximab entraîne une déplétion rapide et soutenue des cellules B circulantes et localisées dans des tissus. Le renouvellement des cellules B débute approximativement à 6 mois suivant la fin de l'administration du rituximab et retournent à leur valeur médiane vers le 12^{ième} mois.

In vitro, le rituximab inhibe la prolifération cellulaire, induit l'apoptose et sensibilise les cellules lymphomateuses aux effets de certains médicaments cytotoxiques.

3.2 Posologie et administration

3.2.1. Dose adulte

Posologie de l'étude de Marcus⁽¹⁾

Rituximab : 375 mg/m², iv, au jour 1 de chaque cycle
Cyclophosphamide : 750 mg/m², iv, au jour 1 de chaque cycle
Vincristine : 1,4 mg/m², iv, au jour 1 de chaque cycle (maximum de 2 mg/dose)
Prednisone : 40 mg/m², po, aux jours 1-5 de chaque cycle

Les cycles se répètent aux 21 jours. Le nombre maximal de cycles était 8. Pour le bras R-CVP 85% des patients ont reçu 8 cycles. Le nombre médian de cycles reçus n'est pas mentionné.

Posologie de l'étude de Colombat⁽¹⁸⁾ et de Witzig⁽¹⁹⁾

Rituximab : 375 mg/m², iv, aux 7 jours pour 4 doses

La monographie de la compagnie mentionne qu'aucune réduction de dose n'est recommandée avec le rituximab.⁽⁶⁾ La publication de « l'American Society of Health-System Pharmacists » mentionne qu'il faut considérer une interruption de la perfusion chez les patients présentant une oligurie ou une augmentation de la créatinine sérique.⁽¹⁶⁾

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES^(6, 16, 17)

4.1 Paramètres pharmacocinétiques

Chez 14 patients ayant reçu le rituximab 375 mg/m² à chaque semaine pour 4 semaines, la demi-vie d'élimination sérique était de 76,3 heures (étendue : 31,5-152,6 heures) après la première administration et de 205,8 heures (étendue 83,9-407 heures) après la quatrième administration.⁽²⁰⁾ La cinétique réelle du rituximab demeure peu connue puisque les méthodes actuelles ne mesurent que la fraction libre circulante de rituximab et ne tiennent pas compte de la portion liée aux cellules B.⁽²¹⁾

La vaste gamme des demi-vies peut refléter la différence de charge tumorale entre les patients et les changements survenus dans les populations de cellules B (normales et malignes) CD20 positives à la suite d'administrations répétées.⁽⁶⁾

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

4.2 Interactions médicamenteuses^(6, 16, 17)

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

Antihypertenseurs : Une hypotension passagère peut survenir pendant la perfusion de rituximab. Il y a lieu d'envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à la fin de celle-ci.

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 *Évolution de la maladie et options de traitement pour l'indication retenue*^(4, 5)

Le LNH folliculaire est le plus fréquent des LNH indolents. La maladie est caractérisée par une succession de remissions et de rechutes. Le traitement initial est associé à un haut taux de réponse et une longue durée de rémission. Ces deux paramètres diminuent de façon progressive avec chaque nouveau traitement. La survie médiane est de 6 à 10 ans et la guérison est très peu probable. Il n'existe aucune évidence que le traitement précoce de la maladie augmente la survie d'où l'approche de surveillance active "Watch and Wait" préconisée par plusieurs auteurs pour un patient asymptomatique.

Il existe plusieurs choix pour le traitement de première ligne des LNH folliculaires avec aucun meilleur choix clairement identifié. Les options incluent le chlorambucil, la fludarabine, le CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), le CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone), l'interféron- α et le rituximab. La greffe de moelle osseuse est également une option de traitement. La radio immunothérapie démontre également des résultats intéressants mais les traitements ne sont pas approuvés au Canada.

5.2 *Évaluation de la qualité méthodologique des études*

À l'analyse de l'étude de Marcus⁽¹⁾ un biais de détection a été jugé possible puisque l'étude est de devis randomisé, contrôlé mais non à double insu et que l'évaluation de la réponse au traitement est effectuée par l'investigateur alors qu'il connaît le traitement reçu. Il est impossible de dire si ce possible biais a eu un impact sur les résultats de l'étude.

5.3 *Études retenues*

L'étude de Marcus⁽¹⁾ de phase III, randomisée, comparant une chimiothérapie standard à cette même chimiothérapie plus le rituximab, constitue l'évidence principale permettant de répondre à la question de recherche.

Les études de Colombat⁽¹⁸⁾ (50 patients) et Witzig⁽¹⁹⁾ (37 patients), de phase II, ont évalué le rituximab donné en monothérapie. Les résultats sont intéressants mais il s'agit de populations de patients asymptomatiques avec de faibles masses tumorales qui n'auraient probablement pas été traités d'emblée (watch & wait) selon les critères usuels de traitement de nos institutions.

L'étude de Hainsworth⁽²²⁾ (86 patients), de phase II, a évalué une séquence de rituximab en monothérapie suivi de rituximab combiné au CHOP suivi de nouveau de rituximab en monothérapie. Les auteurs présentent les résultats comme particulièrement intéressants pour les patients âgés ou tolérant mal la chimiothérapie.

Le résumé des études retenues est présenté au tableau 3.

Tableau 3 : résumé des études retenues

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Marcus 2005 ^(1, 2)	322	Prospectif Randomisé Ouvert Multi-centrique	≥ 18 ans -LNH folliculaires grade 1-3* -Stades III ou IV -SP= 0-2 (ECOG)	Rituximab : 375 mg/m ² , iv; cyclophosphamide : 750 mg/m ² , iv; vincristine : 1,4 mg/m ² , iv, (maximum de 2 mg/dose); jour 1 de chaque cycle Prednisone : 40 mg/m ² , po, jours 1 à 5 de chaque cycle Cycles de 21 jours Maximum de 8 cycles	(CVP cité avant R-CVP) TGR= 57% vs 81% (p<0,0001) (données Marcus 2005) RC+RCn= 11 % vs 41% (p= p<0,0001) (données ASH 2005) TEET= 7 m vs 27 m (p<0,0001) (données Marcus 2005) TEEM= 14,5 m vs 33,6 m (p<0,0001) (données AHS 2005) Temps médian au décès ou à un nouveau traitement du LNH= 46,3 m vs 12,3 m (p< 0,0001) Survie globale (estimé Kaplan-Meier à 3 ans)= 81% vs 89% (p=0,07)	Très peu de données 5 patients ont eu 6 événements (non précisés) compromettant la survie dans le groupe R-CVP. Neutropénie grade 3 ou 4 R-CVP : 24%; CVP : 14% Pas de différences pour taux d'infection global ou neutropénie liée à septicémie.
Colombat 2001 ⁽¹⁸⁾	50	Prospectif Ouvert 1 bras	-18 à 75 ans -LNH folliculaire† Stades II à IV -SP= 0-1 (OMS) Grade 1-3	Rituximab : 375 mg/m ² , iv, hebdomadaire pour 4 doses	TR= 73% RC= 20% RCn= 6% RP= 47%	Grade III selon NCI : 1 cas d'hypotension 1 cas d'hypertension Les événements de garde I et II avec une incidence de plus de 10% : fièvre (21%), céphalée (22%), asthénie (11%), douleur (15%), laryngite (18%), rhinite (11%).

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Witzig 2002⁽¹⁹⁾	37	Prospectif Ouvert 1 bras	≥ 18 ans -LNH folliculaire grade 1 [‡] -Stades IIIA ou IVA -SP ECOG = 0-2	Rituximab : 375 mg/m ² , iv, hebdomadaire pour 4 doses	n=36 (1 pt exclu : grade 2) TGR= 72% RC=36% RP=36% TEEM= 2,2 ans (IC95% : 1,3 à non atteint) Suivi médian de 2,6 ans Temps écoulé avant la prochaine chimiothérapie= 2,3 ans (IC95% : 1,6 à non atteint)	(n=35, aucune raison mentionnée pour l'exclusion de 2 pts) Toxicités de grade 3 ou 4 chez 5 patients : rash (2), neutropénie (1), leucopénie (1), infection sans neutropénie (1), urticaire (1), colite (1), hémorragie
Hainsworth 2005⁽²²⁾	40	Prospectif Ouvert 1 bras	≥ 18 ans -LNH folliculaire grade 1 ou 2 [†] -Stades II à IV -Stade I rechutant après radiothérapie -SP ECOG = 0-2	rituximab : 375mg/m ² , iv, q. sem. X 4 doses <i>suivi de</i> R-CHOP X 3 doses aux 21 jours : rituximab : 375 mg/m ² , iv; cyclophosphamide : 750 mg/m ² , iv; doxorubicin 50 mg/m ² ; vincristine : 1,4 mg/m ² , iv, (max de 2 mg/dose); jour 1 de chaque cycle; prednisone : 100 mg die, po, jours 1 à 5 de chaque cycle <i>suivi de</i> rituximab : 375 mg/m ² , iv, q.sem. X 2 doses R-CVP : rituximab : 375 mg/m ² , iv; cyclophosphamide : 1000 mg/m ² , iv; vincristine : 1,4 mg/m ² , iv, (max de 2 mg/dose); jour 1 de chaque cycle; prednisone : 100 mg die, po, jours 1 à 5 de chaque cycle	TGR= 93% RC et RCn=55% À un suivi médian de 42 mois : SEEM : non atteint SEEM actuarielle à 3 ans : 71%	-Les patients ne tolérant pas le R-CHOP pouvaient recevoir le R-CVP -95% des patients ont complété le traitement -70% ont reçu CHOP -29% ont reçu CVP -Réactions liées à la perfusion (rituximab monothérapie) : 26 % des pts -Réactions grade 3 ou 4; (R-CHOP ou R-CVP) incidence > 5% : leucopénie : 53%, anémie : 18%; hospit pour neutropénie fébrile : 7%

* Classification du National Cancer Institute (NCI) Working Formulation group : B, C, D; Classification des lymphomes folliculaires de l'OMS : grades 1-3

† Classification REAL (Revised European American Lymphoma Classification)

‡ Classification non spécifiée

ECOG= Eastern Clinical Oncology Group; IC95%= intervalle de confiance 95%; OMS= organisation mondiale de la santé; RC= réponse complète; RCn= réponse complète non confirmée; RP= réponse partielle; SEEM= survie sans évolution de la maladie; SP=statut de performance; TEEM= temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie; TEET= temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement; TGR= taux global réponse; TR= taux réponse

5.4 Données en pédiatrie

L'utilisation du rituximab en pédiatrie a été rapportée dans plusieurs indications, incluant les désordres lymphoprolifératifs post-transplantation et les lymphomes associés au VIH, ainsi que d'autres pathologies auto-immunes comme l'anémie hémolytique et le purpura thrombocytopénique idiopathique. Plusieurs cas d'utilisation dans les LNH en pédiatrie ont été rapportés. Par contre, pour le traitement en première ligne d'un LNH folliculaire (indication évaluée dans le présent document), aucun cas d'utilisation n'a été rapporté. En deuxième ligne, quelques rapports de cas ont été localisés : monothérapie⁽²³⁾, rituximab après une greffe autologue⁽²⁴⁾, Burkitt médiastinal⁽²⁵⁾, LNH à larges cellules médiastinal⁽²⁶⁾, série de cas (3) Burkitt + LLA⁽²⁷⁾, leucémie lymphoïde aiguë⁽²⁸⁾, et 1 cas pour un LNH à larges cellules diffus, récidivant.⁽²⁹⁾

Bien que plusieurs de ces rapports de cas soient positifs, ils représentent un niveau d'évidence faible soumis notamment au biais de publication. Des données supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander l'utilisation du rituximab dans le traitement de première ou de deuxième ligne des lymphomes non-hodgkiniens folliculaires dans la population pédiatrique.

5.5 Études non retenues

Plusieurs études de phase II ont également étudié le rituximab en première ligne de traitement. Ces études sont moins pertinentes à la présente indication puisqu'il faut recourir à l'analyse de sous-groupes pour des données pertinentes à cette indication. Des études ont inclus : des patients avec diagnostic de LNH folliculaire et d'autres types de lymphomes⁽³⁰⁻³⁶⁾; des patients en première ligne de traitement et récidivants^(33, 36-39); et des patients recevant un traitement prolongé suite au traitement de première ligne^(37, 40).

Les études de Rambaldi^(41, 42) et Zinzani⁽⁴³⁾ présentent une alternative aux schémas posologiques mentionnés ci-dessus. La chimiothérapie conventionnelle est donnée à tous les patients dans un premier temps et le rituximab est donné dans un deuxième temps à certains patients en fonction de la présence ou non de rémission moléculaire et/ou clinique.

L'étude de Herold, a comparé le mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone (MCP) à cette même combinaison plus le rituximab (R-MCP). Cette étude incluait des patients avec LNH folliculaire et lymphome du manteau. Les résultats démontreraient un avantage de survie pour le bras R-MCP. Les résultats ne sont par contre pas encore publiés et l'avantage de survie n'est pas mentionné dans l'abrégé.⁽³²⁾

Hochster⁽⁴⁴⁾ et collaborateurs (E1496) ont évalué le traitement d'entretien avec le rituximab suite à une chimiothérapie d'induction avec le CVP. L'étude a été terminée suite à la deuxième analyse intérimaire puisque la thérapie d'entretien a résulté en un avantage au niveau du taux de réponse et de la survie sans progression de la maladie suite au CVP. La différence entre les 2 groupes au niveau de la survie globale démontre une tendance favorable au traitement avec le rituximab ($p=0,06$) avec peu d'événements lors de l'analyse.

Les résultats préliminaires (394 de 606 patients) d'une étude de phase III, menée par le "German Low Grade Lymphoma Study Group" (GLSG) comparant le R-CHOP au CHOP ont démontré un taux de réponse similaire mais un avantage au niveau du temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement.⁽⁴⁵⁾

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Événements indésirables sérieux

Réaction liée à la perfusion⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

La monographie mentionne que la perfusion du rituximab est associée à des réactions qui découlent peut-être de la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les réactions graves sont habituellement apparues entre 1 et 2 heures après le début de la première perfusion de rituximab et se traduisaient par des manifestations pulmonaires et comprenaient, dans certains cas, une lyse tumorale rapide et des caractéristiques du syndrome de lyse tumorale en plus d'autres symptômes, tels que fièvre, frissons, tremblements, hypotension, urticaire, bronchospasme et œdème de Quincke. Des décès liés à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été signalés à un taux d'environ 0,04 à 0,07 % (4 à 7 patients traités sur 10 000). Environ 80% des décès dus à des réactions liées à la perfusion se sont produits lors de la première perfusion avec un début de réaction de 30 à 120 minutes après le début de la perfusion.⁽¹⁶⁾

Les facteurs associés à une augmentation du risque de décès en cas de réaction sévère liée à la perfusion incluent : le sexe féminin, la présence d'infiltrats pulmonaires, un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome du manteau.⁽¹⁶⁾

Les patients qui présentent un nombre élevé ($> 25 \times 10^9/L$) de cellules malignes circulantes ou une forte charge tumorale risquent peut-être davantage de présenter un syndrome de libération de cytokines particulièrement grave. Ils devraient être traités avec une extrême prudence et uniquement lorsque les autres possibilités de traitement ont été épuisées. Ces patients doivent être surveillés très étroitement tout au long de la première perfusion. Il y a lieu d'envisager chez ces patients une réduction de la vitesse d'administration lors de la première perfusion.

Syndrome de lyse tumorale⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Des signes et des symptômes compatibles avec un syndrome de lyse tumorale (hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, insuffisance rénale aiguë, taux élevé de LDH, forte fièvre) ont été observés suite à la perfusion de rituximab. Les symptômes se présentent habituellement entre une et deux heures après la première perfusion mais peuvent également se présenter dans les 12 à 24 heures suivantes. Le risque de développer le syndrome semble être plus élevé chez les sujets présentant un nombre élevé de lymphocytes malins circulants ($\geq 25,000/mm^3$).

Manifestations pulmonaires^(6, 16)

De graves manifestations pulmonaires reliées à la perfusion et ayant entraîné le décès ont été signalées. Ces manifestations incluent de l'hypoxie, des infiltrats pulmonaires et de l'insuffisance respiratoire aiguë. Quelques-unes de ces manifestations sont précédées de bronchospasme grave et de dyspnée. La monographie mentionne qu'il faut redoubler de prudence chez les patients avec antécédents d'insuffisance pulmonaire ou qui présentent un infiltrat tumoral pulmonaire.⁽⁶⁾

L'insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée de manifestations comme un œdème ou un infiltrat pulmonaire interstitiel, visible à la radiographie thoracique. Le syndrome se manifeste entre une et deux heures après le début de la première perfusion. En présence de manifestations pulmonaires graves, il faut interrompre immédiatement la

perfusion et administrer un traitement symptomatique. La monographie mentionne que le traitement ultérieur des patients après la résolution complète des signes et symptômes a rarement entraîné la répétition des réactions graves reliées à la perfusion.⁽⁶⁾

Des auteurs rapportent également le développement de pneumonite interstitielle en cours de traitement après plusieurs cycles de rituximab ou de R-CHOP.^(6, 46) Deux patients ont présenté une dyspnée progressive avec évidence de pneumonite interstitielle au CT scan avec amélioration et résolution suite à un traitement de prednisone. Le rituximab n'a pas été réintroduit. Selon la compagnie, l'incidence de pneumonie interstitielle est inférieure à 0,01% (communication personnelle, Monique Besner, Roche Canada, 20060116).

Manifestations cardiovasculaires^(6, 16)

Des manifestations cardiovasculaires telles qu'infarctus du myocarde, arythmies cardiaques, angine et choc cardiogénique ont été observées comme conséquences ou séquelles de réaction liée à la perfusion. Les perfusions doivent être interrompues en présence de manifestations cardio-respiratoires graves ou menaçant le pronostic vital.

Réactions cutanéomuqueuses graves^(6, 16)

Des cas isolés, parfois fatals, de réactions cutanéomuqueuses graves, tels que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le pemphigus paranéoplasique ont été observés chez des patients recevant le rituximab. L'apparition des réactions s'est faite de 1 à 13 semaines suivant l'administration du rituximab. Le manufacturier rapportait (en date de mai 2001, environ 100 000 patients traités aux États-unis) 20 cas de réactions cutanéomuqueuses graves dont 8 ont résulté en un décès.

Neutropénie retardée⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

De nombreux cas de neutropénie retardée associée à l'utilisation de rituximab ont été rapportés. Cette complication apparaît en général 2 à 6 mois après le traitement et est caractérisée par des neutropénies sévères (neutrophiles < 500/mm³). Elle peut être associée à l'utilisation du rituximab en agent seul ou en combinaison avec la chimiothérapie. Certains des patients décrits ont présenté des complications infectieuses et ont nécessité une hospitalisation. La neutropénie est habituellement réversible et de courte durée (< 10 jours). Tous les patients traités avec du G-CSF ont vu leur décompte leucocytaire se normaliser.

L'étiologie de la neutropénie retardée reliée au rituximab demeure inconnue. La toxicité directe du médicament sur les précurseurs myéloïdes est improbable puisqu'ils n'expriment pas le CD20. L'hypothèse la plus fréquemment retenue est celle d'une réaction auto-immune induite par le rituximab. L'incidence rapportée de cette complication par Genentech est de moins de 0.02%.⁽⁴⁹⁾ L'incidence semble par ailleurs augmentée si le rituximab est utilisé dans la période péri-autogreffe de cellules souches. Compte tenu des risques potentiels associés à cette complication, des auteurs ont recommandé la réalisation de décompte leucocytaire à intervalle régulier suivant le traitement avec rituximab.⁽⁴⁸⁾

6.2 Incidence d'événements indésirables

La monographie décrit dans un tableau très complet les événements avec une incidence de ≥ 2% survenus durant l'étude de Marcus.⁽⁶⁾ Ce tableau ne sera pas repris dans ce document.

La monographie souligne par contre certains événements dont :

- ◆ Fatigue : 3,7% : (R-CVP) vs 1,3% (CVP)
- ◆ Neutropénie grade III ou IV : 24% : (R-CVP) vs 14% (CVP)
- ◆ Neutropénie demandant intervention médicale : 3,1% : (R-CVP) vs 0,6% (CVP)
- ◆ Infections : 33% : (R-CVP) vs 32% (CVP)
- ◆ Infections jugées sérieuses : 4,3% : (R-CVP) vs 4,4% (CVP)
- ◆ Anémie (grade 3 ou 4) : 0,6% : (R-CVP) vs 1,9% (CVP)
- ◆ Thrombocytopénie : 1,2% : (R-CVP) vs 0% (CVP)
- ◆ Événements cardiaques : 4% : (R-CVP) vs 5% (CVP)

6.3 Contre-indications^(6, 16, 17)

Le rituximab est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité de type I ou de réaction anaphylactique aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout constituant du produit.

6.4 Données disponibles dans la grossesse

Aucune étude animale de reproduction n'a été effectuée avec le rituximab. De plus, aucune étude évaluant le risque tératogène de cette molécule, tant chez l'animal que chez l'humain, n'a été rapportée.⁽⁵⁰⁾ Deux rapports de cas de femmes enceintes exposées au rituximab ont été publiés.^(51, 52) Un premier rapport a été publié sur le cas d'une femme enceinte traitée avec le rituximab pour un lymphome à cellules B à partir de la 21^e semaine de gestation, qui a ensuite donné naissance à un enfant normal. Le suivi à quatre mois indique un développement ainsi qu'un décompte périphérique de cellules B normaux chez l'enfant.⁽⁵²⁾ Un second cas rapporte une exposition non intentionnelle au rituximab pendant le premier trimestre de grossesse chez une femme traitée pour un lymphome non-hodgkinien indolent, folliculaire, en rechute.⁽⁵¹⁾ La grossesse s'est déroulée sans complication, l'enfant est né à terme et les suivis hématologique et immunologique n'ont révélé aucun effet indésirable lié à la molécule à part une granulocytopénie et une lymphopénie transitoires (dernier suivi rapporté : 18 mois de vie).

On sait que les anticorps et les IgG humanisées comme le rituximab traversent la barrière placentaire, ce qui pourrait entraîner une déplétion de cellules B chez l'embryon et le fœtus. La monographie du produit recommande aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 12 mois après la fin de celui-ci.⁽⁶⁾ Il n'est donc pas recommandé d'administrer le rituximab à une femme enceinte, à moins que les avantages prévus l'emportent sur les risques.

6.5 Données disponibles dans l'allaitement

Aucune étude portant sur le passage du rituximab dans le lait maternel n'a été publiée.⁽⁵³⁾ On sait toutefois que les anticorps et les IgG humanisées peuvent être excrétés dans le lait maternel. On recommande donc de suspendre l'allaitement jusqu'à ce que les concentrations de rituximab circulant ne soient plus décelables.⁽⁶⁾ La demi-vie d'élimination du rituximab apparaît très variable d'une personne à l'autre, mais comme des demi-vies allant jusqu'à 442 heures ont été rapportées selon la monographie, le rituximab pourrait demeurer présent dans le système maternel jusqu'à environ 4 à 5 mois après l'administration de la dernière dose (cependant, la cinétique du rituximab n'a pas été étudiée chez la femme enceinte et pourrait être différente de celle des sujets étudiés).

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coûts du rituximab

Le rituximab est disponible à une concentration de 10 mg/ml en 2 formats de 10 et de 50 ml. Le prix d'achat est 460,60\$ pour le 10 ml et de 2295,50\$ pour le 50 ml. Le coût par mg est de 4,60\$

La posologie type d'un cycle de rituximab est de 375 mg/m². Assumant une surface corporelle de 1,73 m², le coût d'un cycle de rituximab est de 2984\$

7.2 Coûts des alternatives de traitement

Il existe plusieurs options de traitement pour le traitement des LNH folliculaires de type B. Le rituximab est nettement plus coûteux que toutes les thérapies existantes. Les exemples de coûts par cycle à la posologie usuelle sont fournis ci-dessous à titre de comparaison.

Chlorambucil : 217\$
Cyclophosphamide (IV) : 13\$
CHOP : 75\$
CVP : 26\$
Fludarabine : 1080\$

7.3 Calcul des coûts du rituximab pour le traitement en première ligne des LNH folliculaires

La posologie utilisée dans l'étude de Marcus⁽¹⁾ est de 8 cycles de R-CVP. Avec administration du rituximab à la posologie de 375 mg/m² le coût par patient est de 24 080\$.

Comme il s'agit d'une nouvelle indication (première ligne vs réfractaire ou récidivant), il s'agit d'une augmentation marquée des coûts reliés à l'utilisation du rituximab. Cette augmentation s'explique principalement par :

- ◆ L'augmentation du nombre de cycles : 8 en première ligne vs 4 en réfractaire ou récidivant
- ◆ Le rituximab s'ajoute au CVP, une thérapie au coût pratiquement négligeable (26\$/cycle).

L'utilisation en première ligne de traitement devrait mener à plus long terme à une diminution des coûts pour le traitement des LNH folliculaires réfractaires ou récidivants, en assumant que les patients ne seront pas re-traités avec le rituximab. Il est impossible avec les données actuelles de préciser cette diminution.

7.4 Études pharmacoéconomiques

Aucune étude pharmacoéconomique spécifique au traitement de première ligne du LNH folliculaire n'a été identifiée.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Aucun médicament n'a, à ce jour, pu démontrer un impact sur la survie dans le traitement des LNH folliculaire. Le but premier du traitement est donc d'induire une rémission de la plus longue durée possible.

Plusieurs agents sont disponibles en première ligne de traitement. Le rituximab présente une efficacité comparable aux autres agents avec un profil d'innocuité favorable.

L'étude de Marcus^(1, 2) a utilisé un comparateur pertinent pour la pratique des CHUs et les résultats sont encourageants.

Le temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement (objectif primaire de l'étude), est de 7 vs 27 mois pour le CVP et R-CVP respectivement. Les auteurs expliquent le résultat de 7 mois (comparativement à 15 mois dans des études précédentes) par le fait qu'un patient avec maladie stable après 4 cycles était considéré comme un échec au traitement. Le temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement est de 15 mois pour le CVP si l'on ne considère pas les patients avec maladie stable après 4 cycles.

Le temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie est de 14,5 vs 33,6 mois pour le CVP et R-CVP respectivement. Le taux de réponse favorise également le bras R-CVP.

Il n'y a, avec le suivi actuel, pas de différences statistiquement significatives au niveau de la survie.

Ces résultats apparaissent suffisants pour supporter l'utilisation du rituximab en combinaison avec la chimiothérapie (CVP de préférence) pour le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires de stades III et IV.

Les études de Colombat⁽¹⁸⁾ (50 patients) et Witzig⁽¹⁹⁾ (37 patients), de phase II, ont évalué le rituximab donné en monothérapie. Les résultats sont intéressants mais les patients traités présentaient une faible charge tumorale et n'auraient probablement pas été traités selon les critères actuels de nos institutions.

Recommandation PGTM :

Ces résultats supportent l'utilisation du rituximab en combinaison avec la chimiothérapie (CVP de préférence) pour le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires de stades III et IV.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Benoît Cossette, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Auteur section pédiatrie et grossesse/allaitement :

Catherine Dehaut, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire mère-enfant, Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Réviseurs principaux :

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

Dr. Bernard Lemieux, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire mère-enfant, Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec, (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec, (CHUQ)

Céline Dupont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

Rituximab (RITUXAN^{MD}) pour le traitement de première ligne des lymphomes non-hodgkiniens, de type B, folliculaires.

Version du :

Version initiale: mai 2005; mise à jour 20060209; revue de littérature complète en date de mai 2005

Approbation du comité scientifique :

Approbation initiale: 19 mai 2005

Révision: 9 février 2006

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417-23.
2. Solal-Celigny P, Imrie K, Belch A, et al. Mabthera (Rituximab) Plus CVP Chemotherapy for First-Line Treatment of Stage III/IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Confirmed Efficacy with Longer Follow-Up. *Blood* 2005;106(11):Abs 350.
3. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada; 2005.
4. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology* 2004;5(6):341-53.
5. Horning S. Treatment approaches to the low-grade lymphomas. *Blood* 1994;83(4):881-4.
6. Hoffmann-LaRoche. Monographie de produit Rituxan; 20 décembre 2005.
7. Genentech communiqué de presse. FDA Approves Rituxan Plus CHOP or other Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for First-Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Site internet Genentech www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9347 site visité 20060213.
8. Agence Européenne d'évaluation des médicaments. Site web EMEA: www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm Site visité 20050423.
9. Régie de l'assurance-maladie du Québec. Liste médicaments-Établissements. Site web RAMQ: www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_eta_ajour.shtml#ETAB; site visité 20050423; 9 février 2005.
10. British Columbia Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for Treatment of Advanced Indolent Lymphoma using Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone and Rituximab (CVP-R). Site web BCCA: www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Lymphoma/lycvpr.htm; site visité 20050427; 1 avril 2005.
11. British Columbia Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for the Treatment of Lymphoma with Single Agent Rituximab. Site web BCCA: www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Lymphoma/LYRITUX.htm; site visité 20050427; 1 avril 2005.
12. Cancer Care Ontario. Rituximab (Rituxan) for Lymphoma. Site web CCO: www.cancercare.on.ca/documents/Rituximab_for_Lymphoma.pdf; site visité 20050423.
13. Cancer Care Ontario. Rituximab (Rituxan) in Combination with Chemotherapy for Lymphoma. Site web CCO: www.cancercare.on.ca/documents/Rituximab_for_Lymphoma_with_Chemo.pdf; site visité 20050427; 28 juin 2004.
14. Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 2004;55:477-503.
15. Hoffmann-LaRoche. Monographie de produit Rituxan. Mississauga, Ontario; 2 janvier 2004.
16. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information; 2004.
17. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques; 2003.
18. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97(1):101-6.
19. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(6):1103-8.

20. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9(9):995-1001.
21. Grillo-Lopez AJ. Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993-2003). *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(6):767-79.
22. Hainsworth JD, Litchy S, Morrissey LH, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(7):1500-6.
23. Kropshofer G, Wehl G, Klein-Franke A, Hogler W, Meister B. B-cell lymphoma in a girl with ataxia teleangiectasia (A-T) treated with rituximab monotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005.
24. Imamura T, Yoshihara T, Morimoto A, Ishida H, Sugimoto T, Imashuku S. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with rituximab administration for pediatric diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):19-24.
25. Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, Citak C, Poyraz A, Boyunaga O. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory burkitt non-hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):25-31.
26. Culic S, Culic V, Armanda V, Kuljis D, Pesutic-Pisac V, Jankovic S. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year-old girl. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(4):339-44.
27. de Vries MJ, Veerman AJ, Zwaan CM. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2004;125(3):414-5.
28. Kraal K, Schalij-Delfos N, van Buchem M, Egeler M, Ball L. Optic nerve relapse in a child with common acute lymphoblastic leukemia treated with systemic anti CD-20 (rituximab). *Haematologica* 2005;90 Suppl:ECR24.
29. Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, Kularbkaew C, Yutanawiboonchai W, Mairieng E. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2005;27(4):223-6.
30. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as First-Line and Maintenance Therapy for Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4261-7.
31. Economopoulos T, Fountzilas G, Pavlidis N, et al. Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Journal* 2003;4(2):110-5.
32. Herold M, Pasold R, Srock S, Nesper S, Niederwieser D, Neubauer A. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *Blood* 2004;104(11):Abs #584.
33. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(4):694-704.
34. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma With the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):268-76.
35. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab Therapy for Patients with Newly Diagnosed, Asymptomatic Advanced-Stage Follicular Grade I Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): A Phase II Trial in the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). *Blood* 2002;100(11):a1398.
36. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in Combination With CHOP or Fludarabine in Low-Grade Lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(1 (suppl 2)):36-40.
37. Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;2003-10-3411.

38. Martinelli G, Laszlo D, Bertolini F, et al. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology* 2003;123(2):271-7.
39. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlefin J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged Clinical and Molecular Remission in Patients With Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Rituximab Plus CHOP Chemotherapy: 9-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4659-64.
40. Hainsworth JD, Burris HA, III, Morrissey LH, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;95(10):3052-6.
41. Rambaldi A, Carlotti E, Bacarani M, et al. Long term improvement of clinical outcome of follicular lymphoma patients achieving a molecular response after sequential CHOP and rituximab treatment: predictive value of real time quantitative PCR to identify responding patients. *Blood* 2003;102(11):Abstract 1487.
42. Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, et al. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. *Blood* 2002;99(3):856-62.
43. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine Plus Mitoxantrone With and Without Rituximab Versus CHOP With and Without Rituximab As Front-Line Treatment for Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2654-61.
44. Hochster H, Weller E, Ryan T, et al. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(14S):Abstract 6502.
45. Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R, et al. Combined Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Significantly Improves Time To Treatment Failure in First Line Therapy of Follicular Lymphoma Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2003;102(11):Abs 352.
46. Burton C, Kaczmarski R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *New England Journal of Medicine* 2003;348(26):2690-1; discussion -1.
47. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *British Journal of Haematology* 2003;121(6):913-8.
48. Lemieux B, Tartas S, Traulle C, et al. Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33(9):921-3.
49. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *New England Journal of Medicine* 2003;348(26):2691-4; discussion -4.
50. TERIS. REPRORISK, MICROMEDEX Healthcare Series; vol 120, 2004.
51. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72(4):292-5.
52. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and Safety of a Combined Rituximab Chemotherapy During Pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3439.
53. REPROTOX. REPRORISK, MICROMEDEX Healthcare Series. vol 120, 2004.

ANNEXE 1

QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION / EXCLUSION

Question d'intérêt

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du rituximab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement de première ligne des LNH, de type B, folliculaires.

Les comparateurs ayant le plus d'intérêt sont les interventions habituellement utilisées dans les CHUs pour le traitement des LNH, de type B, folliculaires:

- ◆ Chlorambucil
- ◆ Fludarabine
- ◆ CHOP
- ◆ CVP

Les résultats d'intérêt sont:

- ◆ Survie globale
- ◆ Temps écoulé jusqu'à progression de la maladie
- ◆ Taux de réponse
- ◆ Innocuité
- ◆ Complications du traitement
- ◆ Qualité de vie
- ◆ Évaluations économiques

Critères d'inclusion / exclusion

Critères de sélection des études pour la section efficacité clinique

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective	Étude rétrospective
Patients	Diagnostic histologique de LNH, de type B, folliculaire, en première ligne de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Étude de moins de 30 patients ◆ LNH, de type B, folliculaire, relié à l'hépatite B ou C ◆ LNH, de type B, folliculaire, relié au VIH
Types d'interventions	Rituximab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie	Rituximab en combinaison avec la radioimmunothérapie
Langue	Articles rédigés en français et anglais	

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE

1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche a été effectuée, à l'aide d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to April week 2 2004
- ◆ Current Contents/all editions 1993 Week 27 to 2004 Week 18
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

- 1 rituximab.mp
- 2 rituxan.mp
- 3 mabthera.mp
- 4 IDEC-C2B8.mp
- 5 LYMPHOMA, INTERMEDIATE-GRADE/ or LYMPHOMA, FOLLICULAR/ or LYMPHOMA, LARGE-CELL, FOLLICULAR/ or LYMPHOMA, SMALL CLEAVED-CELL, FOLLICULAR/ or LYMPHOMA, UNDIFFERENTIATED/ or LYMPHOMA, LOW-GRADE/ or LYMPHOMA/ or LYMPHOMA, MIXED-CELL/ or LYMPHOMA, NON-HODGKIN/ or LYMPHOMA, MIXED-CELL, FOLLICULAR/ or LYMPHOMA, SMALL-CELL/ or LYMPHOMA, SMALL NONCLEAVED-CELL/ (54303)
- 6 1 or 2 or 3 or 4
- 7 5 and 6

Cette stratégie de recherche a été effectuée automatiquement à chaque mise à jour de la base de données Medline par l'activation de l'option "Auto-Alert" de Ovid. Les résultats de cette recherche automatique ont été révisés, jusqu'au 23 avril 2005, par le premier auteur pour s'assurer de l'inclusion de nouveaux articles rencontrant les critères.

2. Résumés de congrès

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site web (www.asco.org/ac/1,1003,_12-002631,00.asp) de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en utilisant les mots clés : rituximab, rituxan et mabthera dans les catégories titre et résumé. La recherche a été effectuée pour les années 2000 à 2004 de la conférence annuelle.

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site web (www.hematology.org/meeting/abstracts.cfm) du congrès 2002-2004 de l'American Society of Hematology (ASH) en utilisant les mots clés : rituximab, rituxan et mabthera, chacun combiné à lymphoma, pour toutes les catégories (titre, résumé...).

ANNEXE 3

TRADUCTION DE TERMES UTILISÉS DANS CE DOCUMENT

ANGLAIS	FRANÇAIS
Complete response	Réponse complète
Disease-free survival	Survie sans récurrence
Event-free survival	Survie sans événements
Overall response rate	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 4

ÉVALUATION DES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	Type	Comparateurs	Score (0-4)	N	Résultats						Commentaires (décision clinique vs. biais, constance des résultats...)	
					Var 1°	x	IC	ρ	Clin	α		1- β
Marcus(1)	1	Rituximab : 375 mg/m ² , iv; cyclophosphamide : 750 mg/m ² , iv; vincristine : 1,4 mg/m ² , iv, (maximum de 2 mg/dose); jour 1 de chaque cycle Prednisone : 40 mg/m ² , po, jours 1 à 5 de chaque cycle Cycles de 21 jours Maximum de 8 cycles	3	321/321	Temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement	7m vs 27 m	NR	0,0001	S	0,05	0,15	Données de survie non statistiquement significatives
Colombat⁽¹⁸⁾	2	Rituximab : 375 mg/m ² , iv, hebdomadaire pour 4 doses	NA	50/ 50	Taux de réponse	73%	N A	NA	N A	NA	NA	
Witzig⁽¹⁹⁾	2	Rituximab : 375 mg/m ² , iv, hebdomadaire pour 4 doses	NA	36/ 37	Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie	1,67 ans	N A	NA	N A	NA	NA	
Hainsworth⁽²²⁾	2	Voir section 5.3	NA	86/ 86	Taux de réponse	93%	N A	NA	N A	NA	NA	

NA= non-applicable; NR= non-rapporté

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

Comparateurs : Brève description des groupes à l'étude (traitements comparés, doses)

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° : variable primaire; x : résultat variable primaire en termes de risque relatif (RR); IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; stat : statistiquement significatif; clin : cliniquement significatif (S : significatif; NS : non-significatif); α : probabilité d'erreur de type 1; 1- β : puissance statistique