

RITUXAN^{MC} SC – Lymphome folliculaire

Avis transmis au ministre en juillet 2018

Marque de commerce : Rituxan SC

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Roche

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 120 mg/ml (11,7 ml)

Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rituxan^{MC} SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant, selon les mêmes indications reconnues que celles du rituximab pour administration intraveineuse.

Indications reconnues :

- ◆ pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant.
- ◆ pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome non hodgkinien folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction, et ce, jusqu'à progression de la maladie ou pour une période maximale de 2 ans.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, qui est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures des patients souffrant de lymphome non hodgkinien (LNH). Rituxan^{MC} SC est une formulation pour administration sous-cutanée de rituximab, à la concentration de 120 mg/ml, qui est notamment indiquée pour le traitement d'induction et d'entretien d'un LNH folliculaire. Une hyaluronidase humaine recombinante a été ajoutée à la formulation afin de pouvoir administrer le volume de 11,7 ml (1 400 mg) en une seule injection. Le rituximab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous forme de solution pour perfusion intraveineuse à la teneur de 10 mg/ml, pour le traitement de plusieurs conditions, y compris le LNH. Il s'agit de la troisième évaluation de Rituxan^{MC} SC par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2017 et [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)
Juin 2017

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluations antérieures

La valeur thérapeutique de Rituxan^{MC} SC n'a pas été reconnue par l'INESSS en raison de l'absence de données permettant de conclure quant à son efficacité et à son innocuité par rapport à la formulation de rituximab pour administration intraveineuse (R-IV). L'évaluation était basée sur les études SparkThera (Salar 2014) et SABRINA (Davies 2014 et Davies 2017) qui montrent notamment la non-infériorité pharmacocinétique de la formulation de rituximab pour administration sous-cutanée (R-SC) par rapport à la dose usuelle de R-IV chez des patients souffrant de lymphome folliculaire. De plus, des résultats exploratoires de l'étude SABRINA indiquent que l'efficacité des deux formulations pourrait être semblable. L'INESSS a toutefois jugé que la comparaison descriptive des taux de réponse et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) respectifs de l'étude SABRINA ne suffisait pas à exclure l'existence de différences d'efficacité majeures. C'est pourquoi des données permettant de conclure de façon formelle sur l'efficacité et l'innocuité différentielles des deux formulations ont été jugées nécessaires afin d'apprécier la valeur thérapeutique de Rituxan^{MC} SC.

Nouvelles données

Dans les présents travaux, un argumentaire du fabricant, étayé par les études de Hiddemann (2005) et de Marcus (2005), ainsi que l'étude de Sanchez-Gonzalez (2017) ont été considérés. L'INESSS a également répertorié les études de Flinn (2014) et de Rummel (2013).

Dans son argumentaire justifiant l'absence d'analyse de non-infériorité sur les paramètres cliniques, le fabricant stipule notamment que la réalisation d'une étude testant cette hypothèse aurait été impossible en raison de la taille très importante d'échantillon qui aurait été nécessaire pour avoir une puissance statistique suffisante. Par ailleurs, il souligne que le recrutement d'un nombre pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de patients aurait été nécessaire en fonction de la marge de non-infériorité choisie. L'INESSS reconnaît les difficultés liées à la réalisation d'une telle étude.

Le fabricant met également en lumière que les taux de réponse globale obtenus avec les deux formulations de rituximab dans l'étude SABRINA (Davies 2017) sont du même ordre de grandeur que ceux historiquement observés (Hiddemann, Marcus). L'INESSS a constaté que la différence observée en termes de taux de réponse globale entre le R-SC et le R-IV, lorsqu'associés aux protocoles CHOP et CVP respectivement, est d'une ampleur inférieure à la variabilité observée d'une étude à l'autre pour ce paramètre (Hiddemann, Marcus, Flinn, Rummel). Ces données, bien que descriptives, viennent s'ajouter à la démonstration de la non-infériorité pharmacocinétique du R-SC par rapport au R-IV ainsi qu'à l'apparente similarité de la réponse clinique observée entre les deux formulations de rituximab dans l'étude SABRINA. Elles rassurent l'INESSS quant à l'efficacité du R-SC.

L'étude de Sanchez-Gonzalez a été soumise pour répondre aux préoccupations relatives à l'innocuité. Elle rapporte l'expérience clinique d'un centre hospitalier avec le R-SC au cours d'une période d'un an. Une analyse rétrospective des dossiers de patients ayant reçu des injections de R-SC a été conduite de façon à documenter l'innocuité de cette formulation, notamment au regard des réactions liées à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'administration. Le profil d'innocuité était documenté pour 87 % des doses de rituximab administrées par voie sous-cutanée à 44 patients. Des réactions liées à l'administration ont été rapportées pour 20 % des injections, chez près de 39 % des patients; la totalité d'entre elles étaient d'intensité faible à modérée. Malgré son faible niveau de preuve, les résultats de cette étude observationnelle corroborent les résultats d'innocuité de l'étude SABRINA et rassurent quant au profil d'innocuité acceptable du R-SC.

Besoin de santé

L'administration par perfusion intraveineuse du rituximab est généralement d'une durée de 90 minutes. La perfusion pour l'administration du R-SC est quant à elle d'une durée de cinq minutes. Bien que les réactions liées à l'injection soient plus fréquentes, certaines données indiquent que certains patients auraient majoritairement une préférence pour le R-SC, en raison notamment de la réduction du temps d'administration, du confort et de l'impact émotionnel du traitement (Rummel 2017). Bien que la réduction du temps d'administration puisse vraisemblablement réduire le fardeau du traitement des patients souffrant de lymphome folliculaire, l'INESSS juge que le R-SC offre tout au plus une voie d'administration alternative aux patients devant recevoir du rituximab. Par contre, il ne se substitue pas complètement au R-IV puisque les patients doivent avoir reçu un cycle complet de R-IV avant d'être traités avec le R-SC.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que Rituxan^{MC} SC satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du lymphome folliculaire selon les mêmes indications reconnues que la formulation de rituximab pour administration intraveineuse.

Motifs de la position majoritaire

- La réalisation d'une étude de non-infériorité portant sur des paramètres d'efficacité comme le taux de réponse globale ou la survie sans progression est peu envisageable.
- Le R-SC est non inférieur au R-IV sur le plan pharmacocinétique.
- Le taux de réponse globale associé à l'utilisation du R-SC est jugé comparable à celui obtenu avec le R-IV, tant dans l'étude SABRINA que dans d'autres essais cliniques réalisés chez des patients souffrant de lymphome folliculaire.
- Des données observationnelles confirment le profil d'innocuité acceptable du R-SC, notamment en ce qui a trait aux réactions liées à l'administration.
- Le R-SC offre une voie d'administration alternative pour les patients souffrant de lymphome folliculaire dont le traitement nécessite du rituximab; il pourrait par ailleurs alléger le fardeau de leur traitement en réduisant la durée d'administration.

Motifs de la position minoritaire

- Les nouvelles données fournies rassurent quant à l'innocuité du R-SC. Toutefois, faute d'analyse statistique portant sur la comparaison des taux de réponse globale, une différence d'efficacité entre les deux formulations ne peut être totalement écartée.
- Les données analysées ne permettent pas de croire que le R-SC peut combler un besoin de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 400 mg de R-SC est de 2 888,51 \$. Son coût de traitement, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg par cycle de 21 jours, est de 2 889 \$. Il est inférieur à celui du R-IV, utilisé à la même fréquence selon la posologie recommandée usuelle de 375 mg/m² (2 939 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer la différence de coût de traitement entre les deux formulations de rituximab pour le traitement d'un lymphome folliculaire, et repose notamment sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre ces dernières. En retenant une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, ceux de préparation, d'administration et de monitoring ainsi que ceux de pertes de productivité pour 16 cycles de traitement, le coût de traitement de la formulation sous-cutanée (■ \$) est ■ à celui de la formulation intraveineuse (■ \$).

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate, tout comme sa perspective, et il adhère à l'hypothèse émise portant sur l'efficacité et l'innocuité relatives entre ces formulations de rituximab. Des éléments susceptibles d'affecter le différentiel des coûts ont toutefois été relevés et des modifications, dont les suivantes, ont été apportées.

- Nombre de cycles de traitement : Un nombre maximal de cycles, soit huit cycles d'induction et huit cycles d'entretien, est supposé par le fabricant. L'INESSS retient plutôt un nombre inférieur dans ses analyses, comparable à celui observé dans l'étude de van Oers (2006).
- Préparation, administration et monitoring : Les données de l'étude de Rule (2014) sont retenues par le fabricant pour estimer le temps requis par les professionnels de la santé pour ces modalités. L'INESSS a consulté d'autres écrits scientifiques sur le sujet, notamment les publications de De Cock (2016), de Fargier (2018), de Mihajlovic (2017) et de Ponzetti (2016) et a sollicité l'avis d'experts. En conséquence, des modifications ont été effectuées et donnent lieu à une réduction des ressources médicales utilisées et de la durée d'administration du R-IV.
- Surface corporelle moyenne : Une surface de 1,80 m² est supposée par le fabricant. Par convention, l'INESSS retient plutôt une surface corporelle de 1,73 m². Cette modification réduit le coût de traitement du R-IV et la différence de coûts entre les formulations de rituximab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le rituximab pour injection sous-cutanée au rituximab pour perfusion intraveineuse pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût par traitement ^a
Rituximab sous-cutané	
Acquisition du médicament	41 474 \$
Préparation, administration et monitoring	569 \$
Pertes de productivité	44 \$
Total	42 087 \$
Rituximab intraveineux ^b	
Acquisition du médicament	42 154 \$
Préparation, administration et monitoring	887 \$
Pertes de productivité	66 \$
Total	43 107 \$

a Ces estimations tiennent compte d'un taux d'actualisation de 1,5 % pour les deuxième et troisième années de traitement.

b Aucune perte en médicament n'est supposée.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement total du R-SC est inférieur de 1 020 \$ par rapport à celui du R-IV. Sur la base de ce constat, R-SC est jugé efficace pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les résultats d'études de temps et mouvements (De Cock 2016, Rule 2014) réalisées dans différents pays indiquent que l'utilisation du R-SC procure des économies de temps de travail actif des professionnels de la santé, une réduction du temps alloué à l'administration du médicament ainsi que des réductions du temps de préparation pharmaceutique par rapport au R-IV. Il existe toutefois des variations extrêmement importantes d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre. De l'avis des experts consultés, le principal bénéfice procuré par le R-SC concerne la diminution du temps d'administration d'environ une heure par cycle de traitement; cela représente un gain de temps maximal de 15 heures par patient recevant 8 cycles d'induction et 8 cycles d'entretien. Les avantages théoriques de ce gain de temps en termes d'augmentation du nombre de patients pouvant être traités ne peuvent toutefois être quantifiés. Par ailleurs, la coexistence des deux formulations de rituximab s'accompagne de risques d'erreurs de voie d'administration; des précautions devront être prises afin de les éviter.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du R-SC pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des postulats appuyés par des données non publiées et des avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux d'incidence du lymphome folliculaire	2,7 cas par 100 000 personnes-années	2,7 cas par 100 000 personnes-années
Proportion de patients recevant un traitement à base de rituximab en première intention de traitement	■ %	92 %
Population admissible au traitement	Lymphome folliculaire	Lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire
Proportion de patients recevant un traitement pour la maladie récidivante ou réfractaire à une chimiothérapie	s.o.	40 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Correction de demi-année
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	156, 161, 163
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du rituximab sous-cutané (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	40 %, 60 %, 75 %
Provenance de ces parts de marché	Rituximab intraveineux	Rituximab intraveineux
COÛTS DES TRAITEMENTS		
Coût moyen du rituximab intraveineux	■ \$	42 329 \$
Coût moyen du rituximab sous-cutané	■ \$	41 646 \$

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients permettrait d'engendrer sur 3 ans des économies de l'ordre de ■ \$ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Les changements suivants sont ceux qui ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : En tenant compte de l'indication reconnue pour le remboursement actuel du R-IV, il est supposé que seuls les patients avec une maladie récidivante ou réfractaire seraient admissibles à recevoir le R-SC. Cette modification réduit substantiellement les économies anticipées sur le budget des établissements.
- Coût moyen du rituximab intraveineux : En raison d'une surface corporelle moyenne et d'un nombre de cycles de traitement inférieurs retenus par l'INESSS, le coût de traitement du R-IV est réduit, tout comme les économies anticipées sur le budget des établissements.
- Introduction des patients dans l'analyse : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le sera au jour 1 de la même année. L'INESSS estime cette hypothèse optimiste et des ajustements ont été effectués pour permettre l'introduction progressive des patients au cours d'une année donnée.

Des limites à l'analyse ont toutefois été relevées :

- Patients actuellement en traitement : L'analyse ne tient pas compte des patients présentement en traitement (induction ou entretien) qui opteraient pour le R-SC en cours de traitement. La considération de cet élément augmenterait les économies anticipées sur le budget des établissements.
- Maladie récidivante : En raison de l'absence de données valides et de la simplicité de l'analyse soumise, l'impact budgétaire ne tient pas compte des patients traités pour une deuxième récurrence ou plus de leur maladie. La considération de cet élément augmenterait les économies anticipées sur le budget des établissements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Rituxan^{MC} SC à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissement	1 875 969 \$	3 625 512 \$	4 793 352 \$	10 294 833 \$
Personnes	62	128	171	281 ^a
IMPACT NET				
Établissement	-14 935 \$	-50 786 \$	-78 477 \$	-144 198 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-119 254 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-169 143 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations tiennent compte d'un nombre plus faible de personnes à traiter sur trois ans (n = 360).

c Les estimations tiennent compte d'un nombre plus élevé de personnes à traiter sur trois ans (n = 600).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de Rituxan^{MC} SC à la Liste des médicaments – Établissement permettrait une réduction des coûts estimée à environ 144 000 \$ au cours des prochaines années.

Précisons qu'avec l'ajout récent d'une indication reconnue à l'obinutuzumab, une diminution de l'usage du rituximab à cette intention de traitement est attendue; les économies supposées par la présente analyse pourraient être revues à la baisse. Par ailleurs, cette analyse ne tient pas compte d'un usage autre du Rituxan^{MC} SC en établissements, notamment pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire. La considération de cet élément augmenterait les économies anticipées sur leur budget.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis d'inscrire la formulation pour administration sous-cutanée de rituximab à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les données analysées permettent de confirmer l'efficacité et l'innocuité comparables des deux formulations de rituximab.
- Le R-SC offre une voie d'administration alternative et moins chronophage aux patients souffrant de lymphome folliculaire qui doivent recevoir du rituximab après avoir reçu un cycle complet avec la formulation intraveineuse.
- Comparativement au R-IV, dont l'innocuité et l'efficacité sont jugées similaires, le coût de traitement du R-SC est plus faible. Ce dernier est donc jugé efficient.
- L'utilisation du R-SC procure une réduction du temps d'administration du médicament d'environ 1 heure par cycle de traitement, ce qui pourrait théoriquement accroître la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

capacité des cliniques de chimiothérapie à traiter des patients. La coexistence des deux formulations de rituximab s'accompagne de risques d'erreurs de voie d'administration et de dosage.

- Son inscription pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire occasionnerait des économies de l'ordre de 144 000 \$ sur le budget des établissements de santé au cours des trois prochaines années.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que le R-SC s'administre sur une plus courte période que le R-IV, ce qui constitue un avantage tant pour le patient que pour le système de santé, et malgré les économies possibles que pourrait engendrer son inscription sur le budget des établissements, cela ne contrebalance pas le risque qu'il existe une différence d'efficacité entre les deux formulations.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Rituxan^{MC} SC constituerait une décision responsable, juste et équitable s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception afin de cibler les personnes atteintes de lymphome folliculaire, selon les mêmes indications reconnues que la formulation de rituximab pour administration intraveineuse actuellement inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le coût de traitement total du R-SC calculé pour l'analyse de minimisation des coûts vaut pour une dose fixe de rituximab. Conséquemment, ce coût est supérieur à celui du R-IV pour un patient avec une surface corporelle $\leq 1,68 \text{ m}^2$ (approximativement 37 % des patients).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):343-52.
- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(6):e272-82.
- **De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et coll.** Time savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: A time and motion study in eight countries. *PLoS One* 2016;11(6):e0157957.
- **Fargier E, Ranchon F, Huot L Ann, et coll.** SMABcare study : subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Hematol* 2018;97(1):123-31.
- **Mihajlović J, Bax P, van Breugel E, et coll.** Microcosting study of rituximab subcutaneous injection versus intravenous infusion. *Clin Ther* 2017;39(6):1221-32.e4.
- **Ponzetti C, Canciani M, Farina M, et coll.** Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;23;8:227-33.
- **Rummel M, Kim TM, Aversa F, et coll.** Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol* 2017;28(4):836-42.
- **Rule S, Collins GP et Samanta K.J.** Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *Med Econ* 2014;17(7):459-68.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Salar A, Avivi I, Bittner B, et coll.** Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1782-91.
- **van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et coll.** 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.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).