RITUXAN[MC] SC – Lymphome non hodgkinien (LNH)

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Rituxan SC
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 120 mg/ml (11,7 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

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 de ne pas inscrire Rituxan[MC] SC sur la *Liste des médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du lymphome non hodgkinien.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, qui est très actif dans le lymphome non hodgkinien (LNH). Rituxan[MC] SC est une formulation pour administration sous-cutanée de rituximab, dont la concentration est de 120 mg/ml et qui est indiquée pour le traitement de divers types de LNH. 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. L'administration de Rituxan[MC] SC consiste en une dose fixe de 1 400 mg. Une hyaluronidase humaine recombinante a été ajoutée à la formulation afin de pouvoir administrer un tel volume en une seule injection. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Rituxan[MC] SCsur la *Liste des médicaments – Établissements*.

BREF HISTORIQUE

Juin 2017 Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

À la première évaluation, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de Rituxan[MC] SC. L'étude SparkThera (Salar 2014) ainsi que le volet 1 de l'étude SABRINA (Davies 2014) ont été évalués. Les résultats montrent notamment que la formulation de rituximab pour administration sous-cutanée (R-SC) permet d'atteindre des concentrations sériques minimales (C_{min}) non inférieures à celles obtenues avec la dose usuelle de rituximab pour administration

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).

intraveineuse (R-IV) chez des patients souffrant de lymphome folliculaire. En outre, le R-SC conduit à une exposition générale au rituximab plus élevée que celle obtenue avec le R-IV, et ce, de façon inversement proportionnelle à la surface corporelle des patients. Toutefois, faute de données comparant l'efficacité et l'innocuité des deux formulations, les conséquences de cette exposition accrue demeurent inconnues. Aussi des données permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité différentielles du R-SC par rapport à celles du R-IV ont-elles été jugées indispensables pour apprécier la valeur thérapeutique de Rituxan[MC] SC.

Nouvelles données

Parmi les publications soumises, celle de Davies (2017) est considérée pour apprécier la valeur thérapeutique du R-SC. Elle relate les résultats combinés des deux volets de l'étude SABRINA, un essai de phase IIIb contrôlé, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à devis ouvert. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du R-SC à celles du R-IV chez 410 patients souffrant de lymphome folliculaire à lymphocytes B CD20+, de grade 1 à 3a, n'ayant jamais été traités et qui présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2.

Les patients inclus ont été répartis pour recevoir le R-SC à la dose fixe de 1 400 mg ou le R-IV à la dose usuelle de 375 mg/m^2, tous deux administrés au jour 1 des cycles de chimiothérapie reçus en concomitance. L'administration sous-cutanée débutait après celle d'une première dose complète de R-IV. Les sujets présentant une réponse à la fin du traitement d'induction, soit après un maximum de 8 cycles, continuaient de recevoir le rituximab comme traitement d'entretien à raison d'une perfusion par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 24 mois.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse globale à la fin du traitement d'induction. Les réponses ont été évaluées par les investigateurs et confirmées par un comité indépendant sur la base des données combinées des deux volets de l'étude. Aucune analyse statistique n'est planifiée pour l'évaluation de ce paramètre. En effet, il y est considéré qu'une comparaison des taux de réponse des deux formulations et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) permettrait de détecter l'existence de différences d'efficacité majeures puisque la non-infériorité pharmacocinétique du R-SC par rapport au R-IV a été démontrée. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant :

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).

Principaux résultats de l'étude SABRINA (Davies 2017)

Paramètre d'évaluation[a]	Rituximab SC (n = 205)	Rituximab IV (n = 205)	RRI (IC95%)
Réponse tumorale globale – traitement d'induction[b] (IC95 %)	84,4 % (78,7 % à 89,1 %)	84,9 % (79,2 % à 89,5 %)	n. d.
Réponse complète confirmée ou non confirmée (IC95 %)	32,2 % (25,9 % à 39,1 %)	32,2 % (25,9 % à 39,1 %)	n. d.
Réponse partielle (IC95%)	52,2 % (45,1 % à 59,2 %)	52,7 % (45,6 % à 59,7 %)	n. d.
Réponse tumorale globale – traitement d'entretien[c] (IC95 %)	50,6 % (42,9 % à 58,3 %)	56,2 % (48,6 % à 63,6 %)	n. d.
Survie sans progression[d]	n. d.	n. d.	0,84 (0,57 à 1,23)
Survie sans événement[d]	n. d.	n. d.	0,91 (0,64 à 1,31)
Survie globale[d]	n. d.	n. d.	0,81 (0,42 à 1,57)

n. d. : Résultat non disponible; IV : Intraveineux; RRI : Rapport des risques instantanés; SC : Sous-cutané.

a Résultat de l'évaluation faite par les investigateurs et confirmée par un comité indépendant de radiologistes, exprimé en proportion de patients.

b Pourcentage de patients présentant une réponse complète, une réponse complète non confirmée ou une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation de *l'International Working Group Response for Malignant Lymphoma* (Cheson 1999) à la fin du traitement d'induction.

c Évaluée à la fin du traitement d'entretien de 2 ans.

d Évaluée après un temps médian de suivi de 36,8 mois.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de départ de la population incluse sont bien détaillées, bien qu'il existe une certaine disparité dans la répartition de certaines d'entre elles, comme le sexe et la surface corporelle des sujets. Les variables pouvant influencer l'effet du traitement sont comparables entre les groupes. Le comparateur ainsi que les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents. Toutefois, comme attendu, aucune hypothèse concernant l'efficacité différentielle du R-SC par rapport au R-IV n'est testée sur le plan statistique.

Les résultats de cet essai laissent penser que l'efficacité du R-SC et du R-IV en ce qui a trait au taux de réponse tumorale à la fin du traitement d'induction est comparable. La proportion de patients présentant une réponse tumorale à la fin du traitement d'entretien varie quelque peu entre les groupes, bien que leurs IC95 % se chevauchent. Après un suivi médian de 36,8 mois, la survie sans progression, la survie sans événement et la survie globale des patients paraissent semblables dans chacun des deux groupes. Toutefois, faute d'analyse statistique destinée à tester une hypothèse concernant l'efficacité différentielle des deux formulations, ces données demeurent exploratoires. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée quant à l'efficacité du R-SC.

Innocuité

La fréquence des effets indésirables pour chacune des deux formulations apparaît comparable, et ce, quelle que soit leur gravité. Une proportion respective de 32 % et 27 % des groupes ayant reçu le R-SC et le R-IV a souffert de neutropénie. Les réactions locales liées au site d'administration ont été plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le R-SC que dans celui traité avec le R-IV (48 % contre 35 %); ces réactions étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée.

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).

En conclusion, les résultats de l'étude SABRINA montrent que l'efficacité des deux formulations pourrait être semblable. L'étude a toutefois été conçue de façon à tester la non-infériorité du R-SC par rapport au R-IV uniquement sur le plan pharmacocinétique. L'INESSS n'adhère pas au postulat selon lequel une telle démonstration exclut la possibilité d'une réponse biologique différente et voulant qu'une comparaison des taux de réponse et de leurs IC95 % respectifs permettrait de détecter l'existence de différences d'efficacité majeures. L'INESSS juge ainsi nécessaire d'avoir des données permettant de conclure formellement quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des deux formulations, afin d'apprécier la valeur thérapeutique de Rituxan[MC] SC.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et coll.** Report of an international worlshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999r;17(4):1244.
- **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 [Epub ahead of print].
- **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.

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).