

Médicament émergent

BEXXAR® DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 64 OCTOBRE 2005

Dénomination générique

(commerciale) : Tositumomab et tositumomab marqué à l'iode 131 (Bexxar®)

Fabricant : Corixa Corporation; commercialisation par GlaxoSmithKline¹

Indication : Aux États Unis, Bexxar® est indiqué dans le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) caractérisé par l'expression de l'antigène CD20, récurrent ou réfractaire, indolent, folliculaire ou évolué, notamment du LNH réfractaire au rituximab².

État actuel : L'usage de Bexxar® a été approuvé au Canada le 18 août 2005³, mais le médicament n'est pas encore disponible sur le marché. Aux États Unis, la FDA a approuvé son emploi le 23 juin 2003⁴.

Santé Canada a approuvé un produit semblable destiné à la radio immunothérapie, soit Zevalin® (ibritumomab tiuxetan marqué au yttrium 90, commercialisé par Berlex Canada Inc.) le 10 mai 2005⁵.

Description : Bexxar® se compose d'un anticorps monoclonal (tositumomab) et d'un anticorps monoclonal marqué à l'iode 131, toujours le tositumomab. Les anticorps monoclonaux peuvent repérer des protéines membranaires de certaines cellules cancéreuses et s'y attacher. Le tositumomab se lie à la protéine CD20 à la surface membranaire des lymphocytes B cancéreux. L'iode radioactif s'attaque directement aux lymphocytes B cancéreux et les détruit^{6,7}.

Le traitement commence par l'administration d'un agent bloquant la fonction thyroïdienne (p. ex., de l'iodure de potassium), qui se poursuit pendant 14 jours suivant l'administration de la dose thérapeutique. L'administration de Bexxar® s'effectue en deux temps. D'abord, une perfusion intraveineuse de tositumomab à raison de 450 mg pendant 60 minutes, puis une perfusion intraveineuse de tositumomab à la dose de 35 mg et d'iode radioactif 131 à raison de 5,0 mCi pendant 20 minutes, pour établir le modèle dosimétrique. Le patient est soumis à une surveillance pendant sept à 14 jours pour vérifier la distribution des composés. Si la distribution est appropriée, la phase thérapeutique est amorcée, et elle se déroule alors pendant sept à 14 jours. À cette phase, le tositumomab à la dose de 450 mg est administré par perfusion intraveineuse durant 60 minutes, suivie de la perfusion intraveineuse d'iode 131 (dont la dose est calculée selon la formule indiquée sur la notice) et de 35 mg de tositumomab pendant 20 minutes. L'administration d'acétaminophène et de diphenhydramine précède l'administration de Bexxar® aux phases dosimétrique et thérapeutique².

Médicament émergent

BEXXAR® DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Traitements existants :

Le LNH est une tumeur cancéreuse qui apparaît dans le système lymphatique. Les lymphocytes B et les lymphocytes T cancéreux se rangent dans deux catégories, celle du lymphome indolent (faible malignité) et celle du lymphome agressif (malignité moyenne ou haute)⁸. Le traitement varie selon le stade du lymphome et l'état global du patient. La maladie localisée est traitée par la radiothérapie. Au stade I ou II du lymphome indolent, les options thérapeutiques sont plurielles, à savoir l'abstention vigilante, le chlorambucil, l'association de cyclophosphamide, de vincristine et de prednisone, la fludarabine ou le rituximab. Dans la plupart des cas, la maladie est de stade III ou IV et incurable au moment du diagnostic. La maladie peut répondre à la chimiothérapie, mais la rechute est fréquente. En cas de récurrence, le patient est traité par une cure de chimiothérapie supplémentaire accompagnée dans certains cas de radiothérapie. D'une cure à l'autre, la réponse se fait de plus en plus brève.

Le tiers des patients verront leur état évolué vers un stade histologique plus avancé au pronostic sombre. Au stade intermédiaire, le lymphome peut être traité par la radiothérapie localisée accompagnée de chimiothérapie (p. ex., cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, dont la combinaison est désignée par le sigle CHOP). L'autotransfusion de cellules souches constitue une option thérapeutique devant le lymphome de stade avancé ou la récurrence du lymphome du stade intermédiaire⁹.

Coût :

Aux États Unis, le coût par patient s'élève à 26 000 \$¹⁰. Le traitement ne s'administre qu'une seule fois².

Données probantes :

Des essais cliniques ont été menés auprès de trois groupes de la population : des personnes souffrant du LNH jamais traitées auparavant¹¹ (aux États Unis, la FDA n'a pas approuvé l'emploi de Bexxar® dans cette indication¹²); des personnes traitées auparavant par Bexxar®¹³ (aux États Unis, la FDA limite le traitement à une cure¹⁴); des personnes souffrant du LNH traitées auparavant mais pas par Bexxar® (les données probantes examinées concernent ce groupe seulement).

Essais cliniques de phase 2

Vose et ses collaborateurs ont effectué une étude ouverte sur Bexxar® auprès de 47 personnes souffrant du LNH (lymphocytes B) indolent ou ayant évolué d'un stade à un autre, récurrent ou réfractaire à la chimiothérapie¹⁵. Sous l'effet du traitement, 15 des 47 patients (31,9 %) ont manifesté une réponse complète (définie comme étant la disparition de tous les aspects mesurables et évaluables de la maladie ou la disparition de toutes les lésions tumorales sans que l'on puisse toutefois affirmer catégoriquement que la tumeur est disparue). Chez ces patients, la durée médiane de la réponse est de 19,9 mois (IC de 95 % : 14,3 à non atteint), alors qu'elle est de 9,9 mois (IC de 95 % : 4,5 à 17,3) pour l'ensemble des patients. Le délai médian de progression de la maladie ou de mortalité est de 11,6 mois (IC de 95 % : 6,1 à 19,2 mois) chez les répondants et de 5,3 mois (IC de

Médicament émergent

BEXXAR® DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



95 % : 3,2 à 8,9) pour l'ensemble des patients. La survie médiane à compter de l'admission à l'étude est de 36 mois (IC de 95 % : 28 à 36), et 20 des 47 patients (42,6 %) sont décédés.

Davies et ses collègues ont effectué un essai clinique ouvert sur Bexxar® auprès de 41 personnes souffrant du LNH à lymphocytes B indolent ou évolué en première ou deuxième récurrence¹⁶. Dans cet essai, la rémission complète est définie comme étant la disparition de toutes les anomalies radiologiques caractéristiques de la maladie ainsi que des signes et symptômes de la maladie. Au bout du compte, 15 des 41 patients (36,6 %) jouissent d'une rémission complète. La durée médiane de la rémission chez les répondants est de 1,3 an (IC de 95 % : 0,7 à non atteint). Dans l'ensemble, la survie médiane libre de progression de la maladie est de 0,8 an (IC de 95 % : 0,5 à non encore atteint) et de 1,7 an (IC de 95 % : 0,8 à 2,5) chez les répondants.

Horning et ses collaborateurs évaluent Bexxar® auprès de 40 personnes souffrant du lymphome à lymphocytes B indolent, folliculaire à grandes cellules ou évolué chez qui la maladie progresse après un traitement par le rituximab¹⁷. Une réponse complète (définie comme étant la disparition de toutes les anomalies radiographiques et des signes et symptômes caractéristiques de la maladie) se manifeste chez 15 des 40 patients (37,5 %), où le délai de réponse complète médian est de 13 semaines (gamme : sept à 57 semaines). La survie médiane libre de progression est de 10,4 mois (IC de 95 % : 5,7 à 18,6) pour tous les patients et de 24,5 mois (IC de 95 % : 16,8 à non atteint) chez les répondants confirmés. La survie globale est de 24 des 40 patients (60,0 %) à 3,3 ans.

Essais cliniques de phase 3

Kaminski et ses collaborateurs ont effectué une étude non randomisée auprès de 60 personnes souffrant du LNH à lymphocytes B indolent réfractaire à la chimiothérapie ou indolent évolué¹⁸. Dans cette étude, les participants sont leur propre témoin, puisque la comparaison s'établit entre la durée de la réponse au dernier régime de chimiothérapie admissible (DRCA) et celle sous Bexxar®. Sous traitement par Bexxar®, douze des 60 personnes (20,0 %) manifestent une réponse complète (définie comme étant la disparition de toutes les anomalies radiologiques caractéristiques de la maladie et autres aspects mesurables de la maladie) comparativement à deux des 60 personnes (3,3 %) à la suite du DRCA ($p < 0,001$). Le suivi a duré 47 mois, mais la durée médiane de réponse au traitement n'a pas été atteinte.

Davis et ses collègues ont réparti de façon aléatoire 78 personnes souffrant de LNH avec expression de CD20, indolent ou évolué, récurrent ou réfractaire, dans les groupes du tositumomab non marqué ($n=36$) ou de Bexxar® ($n=42$)¹⁹. Les participants dont la maladie

Médicament émergent

BEXXAR[®] DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



évolue par suite du traitement par le tositumomab non marqué ont la possibilité de passer au groupe traité par Bexxar[®]. La réponse complète est définie comme étant la disparition de toutes les anomalies radiologiques ou physiques caractéristiques de la maladie ainsi que des signes et symptômes propres à la maladie. La réponse est considérée complète même en présence d'anomalies radiographiques ou palpables résiduelles formées de tissu cicatriciel. Dans le groupe de Bexxar[®], 14 participants (33,3 %) bénéficient d'une réponse complète, contre trois participants (8,3 %) du groupe du tositumomab non marqué ($p=0,012$). Dans le groupe de Bexxar[®], la durée médiane de la réponse complète n'a pas été atteinte. Le délai de progression médian est de 5,5 mois (IC de 95 % : 2,9 à 6,0) dans le groupe témoin et de 6,3 mois (IC de 95 % : 4,9 à 11,1) dans le groupe de l'intervention active ($p=0,035$). Au cours de l'étude, 19 participants (52,8 %) du groupe témoin sont passés dans le groupe traité par Bexxar[®].

Effets indésirables : Les effets indésirables les plus fréquents se répartissent en une nocivité gastrointestinale [nausée, vomissement, anorexie, diarrhée (38 %)], une nocivité reliée à la perfusion, comme l'hypotension, la fièvre et les frissons (29 %), des infections (45 %) et de l'anémie (29 %). L'hypersensibilité exprimée par une réaction anaphylactique peut survenir chez 6 % des patients. La fréquence de la neutropénie et de la thrombocytopénie grave serait respectivement de 63 % et de 53 %. Une myélodysplasie et une leucémie secondaire peuvent également survenir².

Commentaire : En cas d'échec des traitements courants, Bexxar[®] demeure une option. Cependant, son coût élevé, son protocole d'administration complexe et ses effets indésirables de taille pourraient en restreindre l'usage.

- Références :**
1. *For immediate release: Corixa and Glaxosmithkline enter into license and supply agreement for Bexxar[™] therapy in Canada* [news release]. Research Triangle Park (NC): GlaxoSmithKline; 2003 May 28. Available: http://www.gsk.ca/en/media_room/news/030529.php (accessed 2005 Sep 16).
 2. *BEXXAR[®]: tositumomab and iodine I 131 tositumomab* [product monograph]. Research Triangle Park (NC): GlaxoSmithKline; 2005. Available: http://us.gsk.com/products/assets/us_bexxar.pdf (accessed 2005 Sep 16).
 3. Bexxar therapy. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2005. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/txt/prodpharma/bio2005et.txt (accessed 2005 Sep 16).
 4. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. BL 125011/0. In: *BEXXAR* [FDA product approval information]. Rockville (MD): The Center; 2003. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2003/tosicor062703L.htm> (accessed 2005 Sep 16).
 5. Zevalin. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2005. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/txt/prodpharma/bio2005et.txt (accessed 2005 Sep 16).

Médicament émergent

BEXXAR® DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



6. Monoclonal antibody therapy: Bexxar®. In: *Lymphoma Information Network: your comprehensive guide to Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma*: Lymphoma Information Network; 2004. Available: <http://www.lymphomainfo.net/therapy/immunotherapy/bexxar.html> (accessed 2005 Sep 16).
7. Iodine 131 tositumomab (BEXXAR). In: *CancerBACUP: helping people live with cancer*. London: CancerBACUP; 2005. Available: <http://www.cancerbacup.org.uk/Treatments/Biologicaltherapies/Monoclonalantibodies/Iodine131tositumomab> (accessed 2005 Sep 16).
8. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 2004;5(6):341-53.
9. Johnston CB, Lyons WL, Covinsky KE. Blood: lymphomas. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 43rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p.492-4.
10. Bexxar vs. Zevalin. In: *Lymphomation.org*. Reigelsville (PA): Patients Against Lymphoma; 2005. Available: <http://www.lymphomation.org/compare-bexxar-zevalin.htm> (accessed 2005 Sep 16).
11. Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, LeBlanc M, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102(5):1606-12.
12. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352(5):441-9.
13. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000;96(4):1259-66.
14. Wahl RL, Leonard JP, Kaminski MS, Goldsmith SJ. Can patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) who have been treated with and responded to the BEXXAR therapeutic regiment (tositumomab and iodine I 131 tositumomab) be retreated [abstract]. *J Nucl Med* 2004;45(Suppl):143P.
15. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1316-23.
16. Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, Britton KE, Owens SE, Micallef IN, et al. Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1469-79.
17. Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23(4):712-9.
18. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3918-28.
19. Davis TA, Kaminski MS, Leonard JP, Hsu FJ, Wilkinson M, Zelenetz A, et al. The radioisotope contributes significantly to the activity of radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(23):7792-8.

Médicament émergent

BEXXAR[®] DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)