Canadian Oncology Nursing Journal

Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie

Volume 25, Issue 3 • Summer 2015
ISSN: 1181-912X (print), 2368-8076 (online)

CANO
ACIO

Canadian Association of Nurses in Oncology
Association canadienne des infirmières en oncologie

Évaluation des avantages de la transition de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pour l'administration du rituximab à des patients atteints de cancer en Alberta

par Cherie C. Severson

ABRÉGÉ

L'utilisation d'injections sous-cutanées (SC) de rituximab (en plus de la polychimiothérapie standard) pour le traitement du cancer dans le contexte d'un lymphome non hodgkinien (LNH) ou d'une leucémie chronique lymphoïde (LCL) constitue une approche novatrice. Les patients atteints de cancer en Alberta peuvent tirer plusieurs avantages de l'administration sous-cutanée sécuritaire de rituximab tout en recevant un traitement efficace et optimal pour leur cancer. Une recension de la documentation scientifique américaine a dégagé plusieurs études sur les avantages du rituximab SC. Selon les résultats pharmacocinétiques de l'essai Spark Thera, les patients LNH à qui on avait administré des doses fixes de rituximab SC de 1400 mg (625 mg/m²) affichaient des valeurs de concentration sérique minimale et de surface sous la courbe non inférieures à celles de patients à qui on avait administré la dose intraveineuse (IV) standard de 375 mg/m². Pour sa part, l'étude SABRINA a révélé des taux de réponse globale de 54% (IV + chimio) contre 57% (SC + chimio); des taux de réponse complète de 19% contre 29% respectivement et des taux de réponse partielle de 35% contre 37%, respectivement, avec des profils de sécurité comparables. L'étude Sawyer B025341 en phase 1b a constaté des résultats pharmacocinétiques et des profils de sécurité comparables lorsqu'on a administré une dose fixe de 1600 mg de rituximab SC par comparaison avec une dose de 500 mg/m² de rituximab IV chez des patients vivant avec la LCL et recevant une polychimiothérapie (FC). D'autres études américaines font état des améliorations suivantes en lien avec l'administration de rituximab SC par comparaison avec le rituximab IV: réductions relatives du temps de chaise moyen, réductions du temps de préparation pharmaceutique, hausse du nombre de patients traités, ce qui se traduit par une hausse de l'efficacité globale de la clinique. Une analyse des coûts appuie elle aussi la transition de la voie IV à la voie SC dans l'administration du rituximab. À ce jour, le rituximab SC produit des résultats non inférieurs et présente un profil de sécurité comparable à celui du rituximab IV. L'injection de rituximab SC pourrait avoir de nombreux avantages pour les patients atteints de cancer en Alberta tout en favorisant un traitement efficace et optimal de la maladie.

AU SUJET DE L'AUTEURE

Cherie C. Severson, inf., M.Sc.inf., CSIO(C), BMTCN, Clinique de greffe de sang et de moelle osseuse de l'Alberta, Tom Baker Cancer Centre, Calgary, AB

Courriel : oncnurs@live.com

DOI: 10.5737/23688076253347352

Mots-clés: rituximab sous-cutané, rituximab intraveineux, analyse des coûts, accès aux médicaments

UNE APPROCHE NOVATRICE

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui cible les cellules B CD20+. Il est communément utilisé dans le traitement de troubles hématologiques comme le lymphome non hodgkinien (LNH) ou la leucémie chronique lymphoïde (LCL) (Mao, Brovarney, Dabbagh, Birnbock, Richter & Del Nagro, 2013). En Alberta, le rituximab est approuvé pour administration IV seulement (Alberta Health Services, 2013). La documentation scientifique montre clairement que l'administration intraveineuse présente un risque accru d'hypersensibilité (Mao et al., 2013). Pour pallier ce risque, des médicaments prophylactiques sont administrés avant la chimiothérapie (Biogen Idec et Genentech, 2006). Cependant, cette approche augmente le temps que les patients passent dans les aires de traitement ainsi que les temps de préparation du personnel infirmier en lien avec les traitements. La première infusion de rituximab est administrée sur une période de 4–6 heures (Biogen Idec et Genentech, 2006). Si cette première infusion est bien tolérée, des infusions subséquentes peuvent être administrées par infusion rapide sur une période de 90 minutes (Biogen Idec et Genentech, 2006). Pris dans son ensemble, ce traitement est long. Un traitement plus court permettrait aux patients de passer moins de temps dans l'aire de traitement, ce qui libérerait des lits et des chaises pour d'autres patients ayant besoin de traitements (De Cock, Kritioui, Tao, Weisner, Waterboer & Carella, 2013). De plus, le temps de préparation et les coûts des fournitures utilisées par les professionnels de la santé (personnel infirmier et de pharmacie) pourraient être réduits, et l'efficacité globale du traitement pourrait être améliorée (De Cock et al., 2013a & 2013b).

OBJECTIF DE L'ARTICLE

Cet article décrit les avantages d'une éventuelle transition du rituximab intraveineux au rituximab sous-cutané, dans le but de réduire le temps que les patients passent dans le centre de traitement, de diminuer les coûts, de réduire les temps de préparation des fournisseurs de soins et d'améliorer l'efficacité des systèmes de soins. Les médecins, le personnel infirmier et les administrateurs prennent des mesures réalistes pour réduire les temps d'attente afin que les patients n'aient pas besoin de passer trop de temps dans les centres de traitement.

Des idées comme la modification des rendez-vous planifiés en clinique ont mené à un fonctionnement plus harmonieux et efficace des aires de traitement. Cependant, de telles mesures ne permettent pas toujours de résoudre les problèmes d'engorgement. L'amélioration de l'efficacité des systèmes de prestation nécessite des approches novatrices comme la transition du rituximab IV au rituximab SC. Cependant, cette transition comporte des défis inhérents.

L'approbation des produits pharmaceutiques contre le cancer—et l'accès à ces produits—au Canada est un des plus grands défis, sans compter la longueur du processus. Entre 1994 et 2008, douze nouveaux médicaments contre le cancer ont été approuvés à l'échelle mondiale (Turner, 2008). À l'époque, le délai médian d'approbation de Santé Canada pour les nouveaux médicaments était de 0,8 an (Turner, 2008). Ce long temps d'attente s'expliquait en partie par le fait que les fabricants soumettaient leurs demandes d'approbation pour les plus gros marchés en premier (É.-U., R.-U. et Allemagne), ce qui entraînait des délais d'approbation plus courts dans ces pays (Turner, 2008). Une fois l'approbation de Santé Canada obtenue, un comité d'examen des médicaments oncologiques et chaque province procèdent à leur propre processus d'évaluation. En raison des variations provinciales dans ces processus et dans les délais d'approbation, l'accès aux produits pharmaceutiques contre le cancer peut tarder plusieurs années de plus que dans d'autres pays, et peut même ne pas aboutir du tout (Turner, 2008).

De plus, l'approbation d'un médicament ne garantit aucunement l'approbation de toutes les voies d'administration possibles. Cela explique le fait que le rituximab ne peut pas être administré par voie sous-cutanée en Alberta (AHS, 2013). Selon les résultats pharmacocinétiques de plusieurs essais (décrits ci-dessous) et une analyse des coûts, il est manifeste que la transition au rituximab SC présente plusieurs avantages tout en favorisant la prestation de traitements efficaces et optimaux (Assouline et al., 2012; Davies et al., 2014; De Cock et al., 2013b; Salar et al., 2013). Nous présentons ci-dessous des données saillantes provenant de ces études (voir également le tableau 1).

Le rituximab SC : étude des temps et mouvements dans huit pays

De Cock et ses collègues (2013a & 2013b) ont effectué une étude des temps et mouvements compilés dans 23 centres situés dans 8 pays (Italie [IT], Russie [RU], Slovénie [SL], Royaume-Uni [UK], Espagne [SP], France [FR], Autriche [AU] et Brésil [BR]). Leur étude fait état des économies totales de temps pour les fournisseurs de soins découlant de la transition vers le rituximab SC : de 0,9 heure (AU) à 5,1 heures (UK) (De Cock et al., 2013b). Pour ce qui est du temps de chaise moyen, les économies se rangeaient entre 126,1 minutes (64 % en SL) et 280,1 minutes (86 % en IT) (De Cock et al., 2013b). Quant au temps de préparation pharmaceutique, les réductions allaient de 27 % en Espagne à 57 % en Russie (De Cock et al., 2013b). Finalement, De Cock et ses collègues (2013b) signalent le résultat clé suivant basé sur les économies moyennes de temps de chaise : si ces résultats étaient simulés pour un centre

hypothétique offrant chaque année 9 séances à 50 patients (6 d'induction et 3 d'entretien), l'économie totale de temps de chaise liée au rituximab SC se chiffrerait entre 105,1 (Slovénie) et 233,4 (Russie) jours de huit heures. Les chercheurs concluent que leurs résultats appuient la transition du rituximab IV au rituximab SC puisque ce dernier entraîne d'importantes économies de temps d'administration (soins infirmiers), une baisse relative du temps de chaise moyen et une diminution du temps de fournisseurs de soins actifs (préparation pharmaceutique). Toutes ces économies entraînent une hausse du nombre de patients pouvant être traités et de l'efficacité globale du centre de traitement (De Cock et al., 2013b).

Analyse des coûts du rituximab SC et IV

Selon la documentation scientifique, les coûts liés à l'utilisation du rituximab varient d'une province à l'autre (Griffiths, Gleeson, Mikhael & Danese, 2012). Au Canada, ces coûts peuvent atteindre 34 000 \$ par série de traitements (huit cycles) (Gazette, 2008). En se basant sur une surface corporelle moyenne de 1,7 m², le coût moyen du rituximab IV associé à une dose standard de 375 mg/m² (637 mg) est de 4 250 \$ (6,67 \$/mg) (Griffiths et al., 2012). D'après ce calcul, le coût d'une dose fixe de rituximab SC de 1400 mg se monte à 9340,66 \$. Finalement, une dose fixe de 1600 mg de rituximab SC coûterait 10 675,04 \$.

Un autre désavantage de l'administration sous-cutanée du rituximab est le fait qu'il est préférable d'administrer le médicament en conjonction avec une enzyme humaine recombinante hyaluronidase (Frost, 2007). L'espace situé à l'extérieur des adipocytes dans l'hypoderme est une matrice extracellulaire solide, et non liquide (Frost, 2007). Cette matrice extracellulaire limite la quantité de médicament qui peut être administrée dans un site d'injection unique nécessitant l'enzyme humaine recombinante hyaluronidase (Frost, 2007). Il s'agit d'une enzyme préparée par procédé biochimique et utilisée pour augmenter le taux d'absorption au site dans la matrice extracellulaire (Frost, 2007). Cette auteure ne connaît pas le coût réel de cet additif, mais ce montant fournit un éclairage additionnel quant aux coûts considérables liés au rituximab SC. Bien que les frais liés à l'administration sous-cutanée soient considérablement plus élevés, il convient de tenir compte des autres facteurs connexes liés à cette approche novatrice afin d'en saisir les avantages. Ces autres facteurs sont décrits ci-dessous (De Cock et al., 2013).

L'administration de rituximab IV est généralement prescrite en tant que traitement du lendemain. Cette voie d'administration nécessite une prémédication, des fournitures de perfusion et beaucoup plus de temps de surveillance de la part des fournisseurs de soins; de plus, elle est liée à un risque accru d'hypersensibilité (AHS, 2013, Biogen Idec et Genentech, 2006. De Cock et al., 2013). Les frais de prémédication (diphénhydramine, acétaminophène, hydrocortisone et ranitidine) associée à l'administration du rituximab IV se montent à environ 14,20 \$ par traitement (BARD, 2014). Par contraste, les coûts associés à l'administration du rituximab SC sont essentiellement nuls et ce, quelle que soit la dose fixe administrée.

Tableau 1 : Examen des essais					
Essai et auteurs	Devis de l'essai	Critères d'admissibilité	Résultats	Effets secondaires	Conclusion
Spark Thera (BP22333)					
Salar, Avivi, Larouche, Janikova, Pereira, Brewster, Catalani, McIntyre, Sayyad et Hanes	Multicentrique, aléatoire, avec étiquetage en clair, de non-infériorité, comparant le rituximab IV / SC Tous les patients ont reçu au moins une dose de rituximab IV puis ont été assignés au hasard au volet IV ou au volet SC. De plus, tous ont reçu la norme de 8 cycles de chimiothérapie CHOP ou CVP.	Patients adultes (>18 ans) Lymphome folliculaire CD20+ de grade 1, 2, 3a, confirmé par examen histologique.	La concentration de rituximab au 28 ^e jour chez les patients ayant un LNH et ayant reçu 625 mg/m ² SC étaient comparables à celle des patients ayant reçu la dose standard IV de rituximab 375 mg/m ² .	Des réactions locales liées à l'administration (surtout de légères à modérées) survenaient plus fréquemment après l'administration SC.	On prévoyait qu'une dose fixe de 1400 mg de rituximab SC atteigne des valeurs de *concentration sérique minimale et de **SSC non inférieures par rapport à la dose standard de rituximab IV de 375 mg/m ²
SABRINA					
Davies, Merli, Mihaljevic, Siritanaratkul, Solal-Celigny, Barrett, Berge, Bittner, Boehnke, McIntyre et MacDonald	À 2 étapes et à la 2 ^e étape du recrutement Étude internationale de phase 3 contrôlée randomisée, avec étiquetage en clair But : évaluer si une dose fixe de 1400 mg de rituximab SC était, pharmacocinétiquement inférieure à la dose standard IV de 375 mg/m ² et découvrir si la voie SC inhibe ou non l'activité anti-lymphome du rituximab Étape 1: Aléatoire 1:1 CHOP ou CVP standard +/- rituximab 1400 mg SC ou 375 mg/m ² IV. Une induction de rituxan IV suivie par l'assignation à 1 des 2 volets pour les cycles 2–8. Les patients présentant une réponse partielle ou complète ont continué avec un tx d'entretien au rituximab IV ou SC toutes les 8 semaines pendant 2 ans.	Adultes admissibles (>18 ans) ayant consenti lymphome folliculaire CD20+ de grade 1, 2, 3a ECOG 0–2 avec maladie mesurable sur tomomodensitogramme ou IRM.	Les valeurs de *concentration sérique minimale moyennes étaient plus élevées dans le groupe SC (134,58 ug/ml) par rapport au groupe IV (83,13 ug/ml) démontrant la non-infériorité du groupe SC. Réponse globale 54 % (IV+chimio) contre 57 % (SC+chimio). Rép. complète 19 % (IV+chimio) contre 29 % (SC+chimio). Rép. partielle 35 % (IV+chimio) contre 37 % (SC+chimio). Niveau de base lymphocyte CD19+ Décompte des mesures : 0,12 x 10 ⁹ cell./L dans le groupe SC c. 0,05 x 10 ⁹ cell./L dans le groupe IV. Avant le dosage du cycle 2, le décompte moyen de lymphocytes CD19+ était de 0 cell./L et l'appauvrissement en cellules B a été maintenu tout au long du traitement.	Dosage SC : les effets sec. liés à l'administration (réaction au site d'injection) signalés sont de faible intensité mais d'une fréquence élevée à 31%. Une plus grande incidence de la neutropénie (grade 3 et 4) a été signalée chez les deux groupes : IV 22 % contre SC 26 %.	Après le cycle 7 d'induction, SABRINA a démontré la non-infériorité des valeurs de *concentration sérique minimale, et l'adoption du rituximab SC ne semble pas affecter l'activité anti-lymphome du rituximab Aucune nouvelle préoccupation de sécurité liée aux effets secondaires n'a été dégagée lors de l'adm. sous-cutanée
Sawyer B025341					
Assouline, Bucceri, Delmer, Doelken, Gaidano, McIntyre, Brewster, Hourcade-Potelleret, Sayyed et Badoux	Étude à répartition au hasard, à 2 parties, avec étiquetage en clair, phase 1b 6 cycles de rituximab (IV et SC) + chimiothérapie FC. Cycle 1–4 : dosage IV standard plus chimiothérapie FC Cycle 5 : 500 mg/m ² de rituximab IV + chimiothérapie FC. Cycle 6 : rituximab SC avec dosage de 1400 mg, 1600 mg ou 1870 mg.	Patients adultes >18 ans avec LCL recrutés avant le début du cycle 5 de leur régime	Valeurs de *concentration sérique minimale : Selon un modèle pharmacocinétique, les valeurs de concentration sérique minimale anticipées du rituximab SC de 1600 mg étaient comparables à celles de la dose IV de 500 mg/m ² ---75,2 ug/ml (dans le groupe SC) c. 62,5 ug/ml (dans le groupe IV). **Surface sous la courbe (SSC) : Avec le même modèle pharmacocinétique que ci-dessus, le rituximab SC à 1600 mg était non inférieur à la dose standard IV (500 mg/m ²) employée chez les patients avec LCL	Les effets secondaires signalés sont de faible intensité mais leur fréquence est élevée dans les 3 volets du dosage SC. Réactions locales au site d'injection de grade 1 et 2, y compris douleur légère et érythèmes, prurit, frissons et vomissements avec rituximab sous-cutané	Les valeurs de *concentration sérique minimale et de **SSC parmi le groupe rituximab SC révélaient la non-infériorité par rapport au groupe recevant le dosage standard de rituximab IV Un questionnaire de suivi indique que le pers. infirmier (94,5 %) et les patients (92,7 %) préfèrent la voie d'administration SC.
<p>*Concentration sérique minimale : se rapporte à la concentration minimale d'un médicament particulier dans le sérum durant un intervalle de dosage donné (Mao et al., 2013).</p> <p>**SSC : Surface sous la courbe — Intégrale de la concentration plasmatique représentant la biodisponibilité d'une substance active, sur un intervalle de temps défini, et qui est exprimée dans un graphique par la surface comprise entre la courbe et l'abscisse (Mao et al., 2013).</p>					

Temps de fournisseur de soins (soins infirmiers)

Le temps de préparation des fournisseurs de soins (soins infirmiers) fait grimper davantage les coûts associés lorsque le rituximab est administré par voie intraveineuse (De Cock et al., 2013a). En prenant un tarif horaire moyen d'infirmière autorisée en Alberta (40 \$) et un temps de préparation approximatif de 20 minutes (pour démarrer une intraveineuse facile, amorcer la ligne, préparer et suspendre la diphénhydramine et l'hydrocortisone et administrer l'acétaminophène oral), on arrive à un coût de 13,33 \$ par traitement (tx) (United Nurses of Alberta (UNA), 2013). Il n'y a pas de coûts associés liés au temps de préparation des fournisseurs de soins (infirmiers) en lien avec l'administration de rituximab SC, puisque le personnel infirmier n'utilise pas de temps de préparation. Aux fins de cette analyse, on ne prend pas en considération la deuxième vérification indépendante du médicament — quelle que soit la voie d'administration — puisque les coûts seraient sensiblement les mêmes. Les coûts liés au temps d'administration par un infirmier ou une infirmière sont considérablement plus élevés pour une administration IV que pour une administration SC. L'administration de rituximab IV à la dose initiale prend de 4 à 6 heures (Biogen Idec et Genentech, 2006). Si la perfusion est bien tolérée, on peut administrer des doses subséquentes au cours d'une période de 90 minutes (Biogen Idec et Genentech, 2006). En prenant un tarif horaire moyen de 40 \$ pour une infirmière autorisée en Alberta, les coûts liés aux administrations initiale et subséquentes de rituximab IV sont de 240 \$/tx et 60 \$/tx, respectivement (UNA, 2013). L'administration du médicament comprend un suivi continu du patient, la prise des signes vitaux et la documentation. Bien que ce calcul se base sur une infirmière (un infirmier) dans un centre de traitement externe, historiquement, on s'attend à ce que deux infirmières ou infirmiers soient présent(e)s en tout temps en cas de réaction d'hypersensibilité. Cette analyse simple ne tient pas compte d'une deuxième infirmière, puisque ce coût ne serait engagé qu'en cas d'urgence. D'après la documentation, l'administration de rituximab SC prend en moyenne 13 minutes de temps actif de fournisseur de soins (infirmiers) (De Cock et al., 2013a). En prenant un tarif horaire moyen de 40 \$ pour une infirmière autorisée en Alberta, les coûts associés de l'administration de rituximab SC sont considérablement moindres, et se chiffrent à moins de 10 \$/tx (UNA, 2013). Ce constat est important pour des raisons qui dépassent les seuls coûts. En effet, l'administration de rituximab SC présente d'autres avantages : des temps de préparation et d'administration moindres, et l'absence de risques déclarés de réactions d'hypersensibilité chez les patients (De Cock et al., 2013a & 2013b).

Coûts liés aux fournitures

L'administration de rituximab nécessite des fournitures plus onéreuses par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée (Baxter, 2014). Ces fournitures comprennent de l'équipement pour commencer l'intraveineuse (tampons d'alcool, gaze, couvre poche de perfusion transparent, ruban

adhésif, cathéter IV et tourniquet), de la tubulure de perfusion (trousses de solution Interlink et poches IV à salinité normale) pour administrer le médicament et une pompe Baxter pour suivre le débit de façon juste (Baxter, 2014). Les coûts liés aux fournitures pour une perfusion initiale/subséquente de rituximab IV sont de 24,35 \$/tx et de 22,77 \$/tx respectivement (Baxter, 2014). Le nombre de fois qu'une pompe intraveineuse peut être utilisée dans une journée de huit heures pour un traitement initial et un traitement subséquent de rituximab est calculé sur une base annuelle. Pour sa part, l'administration de rituximab SC est associée à des coûts de matériel bien moindres. En effet, ces coûts se montent à environ 0,29 \$/tx (tampons d'alcool, seringue, aiguille, pansement adhésif) (Baxter, 2014). Il s'agit là d'une importante différence de coûts, un autre argument en faveur de la transition de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée.

Temps de fournisseur de soins (pharmacie)

Nous avons estimé le temps de fournisseur de soins (pharmacie) associé à la préparation du médicament. En prenant un tarif horaire moyen de 50 \$ pour le personnel de pharmacie en Alberta et une estimation de 12,5 minutes pour préparer une dose intraveineuse standard (375 mg/m²) de médicament (ce temps comprend les calculs, la préparation du médicament et une vérification indépendante), on estime à 10,41 \$ le coût du traitement (Government of Alberta, 2014). Le rituximab SC est administré à une dose fixe de 1 400 mg (et non en fonction de la surface corporelle), et le médicament est disponible sous une forme prête à utiliser, qui ne nécessite pas de reconstitution (Roche, 2014). Par conséquent, on n'inclut pas de temps pour les calculs liés à la surface corporelle. Selon l'étude des temps et mouvements de De Cock et al. (2013a & 2013b), le rituximab SC est associé à des réductions du temps de fournisseur de soins (pharmacie) allant de 37 % (Slovénie) à 65 % (Russie). Cela réduit le temps passé à préparer le médicament en pharmacie de 12,5 minutes à 4,38–7,88 minutes. Cette réduction s'accompagne ainsi d'une baisse du coût de 10,41 \$ (IV) à 3,64–6,56 \$ (SC) pour la préparation d'un seul traitement, en se basant sur un tarif horaire moyen de 50 \$ pour le personnel de pharmacie en Alberta (Government of Alberta, 2014).

Risques associés pour les fournisseurs de soins

Un risque évident associé aux deux voies d'administration du rituximab est la blessure par piqûre d'aiguille. Selon la documentation, les soins initiaux à un fournisseur de soins ayant subi une blessure par piqûre d'aiguille (y compris les coûts liés aux rapports administratifs, les coûts de la première visite d'un médecin et le coût des prophylactiques) peuvent atteindre 2 000 \$ (Medical Technology Association of Australia [MTAA], 2013). Lorsqu'une telle blessure entraîne une infection transmissible par le sang, les coûts additionnels deviennent difficiles à estimer en raison des frais juridiques variables (Jagger, Hunt & Pearson, 1990; MTAA, 2013). Étant donné le fait que les veines de la plupart des patients atteints de cancer sont difficiles d'accès en raison de la quantité de traitements chimiothérapeutiques qu'ils reçoivent, ces

patients doivent tout probablement endurer plus d'une tentative d'amorcer une intraveineuse pour recevoir leur dose de rituximab. Cela entraîne nécessairement une hausse du risque de blessure par piqûre d'aiguille si le médicament est administré par voie intraveineuse (MTAA, 2013) plutôt que par voie sous-cutanée.

Économies de temps de lit/chaise

Un facteur important dans la transition du rituximab IV au rituximab SC est l'économie de temps que les patients passent dans un lit ou une chaise (De Cock et al., 2013a & 2013b). De Cock et ses collaborateurs (2013b) font état d'économies moyennes en temps de chaise (lit) allant de 126,1 minutes (Slovénie) à 280,1 minutes (Italie) découlant de cette transition. Il s'agit d'économies considérables dans un centre de traitement occupé faisant face à un manque d'espace de traitement. De Cock et ses collaborateurs (2013a & 2013b) simulent ces résultats pour un centre hypothétique traitant 50 patients à coup de 9 séances par patient (6 d'induction et 3 d'entretien) par année. Selon leurs calculs, les économies de temps de lit/chaise oscilleraient entre 105,1 (Slovénie) à 233,4 (Italie) journées de huit heures. Il est difficile d'estimer la valeur de ces économies. Cependant, il est certain qu'elles entraîneraient tout au moins d'importantes économies associées aux honoraires des fournisseurs de soins. En prenant un tarif horaire moyen de 40 \$ pour une infirmière (un infirmier) en Alberta et des journées de travail de huit heures, les économies se chiffraient à 33 600 \$ (105 jours) et à 74 560 \$ (233 jours) respectivement. Évidemment, cela représente également du temps qui peut être consacré à soigner d'autres patients dans la salle de traitement (UNA, 2013). Ces économies de temps sont bénéfiques non seulement pour les centres de cancérologie, mais également pour les patients, qui auraient alors la possibilité de passer ce temps ailleurs avec leurs proches plutôt que dans le centre de traitement (Assouline et al., 2012; Aue et al., 2010; De Cock et al., 2013a & 2013b).

Qualité de vie

Face à un diagnostic de cancer, le temps devient précieux pour les patients et leurs proches. En fait, pour une personne menacée de mort, le temps n'a pas de prix. Toute mesure pouvant libérer du temps représente une importante amélioration dans la qualité de vie de ces patients et de leurs proches. La transition de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée dans l'administration du rituximab est une de ces mesures (Assouline et al., 2012; De Cock et al., 2013a & 2013b; Roche, 2012). Cette transition permettra aux patients qui vivent avec le cancer en Alberta de recevoir le plus précieux cadeau qui soit, puisque le temps qu'ils devront passer dans le centre de traitement se comptera désormais en minutes et non plus en heures, tout en continuant de recevoir des traitements optimaux (Assouline et al., 2012; Aue et al., 2010; De Cock et al., 2013a & 2013b; Roche, 2012). Selon Davies et ses collègues (2014), le temps d'injection médian pour le rituximab SC était de 6,1 minutes. Une perfusion de rituximab IV prend plusieurs heures et est associée à des risques accrus et des événements indésirables de

grade 3 et 4 (Davies et al., 2014). Comme nous l'avons mentionné plus haut dans cet article, le risque d'hypersensibilité associé au rituximab IV est considérablement plus élevé, ce qui entraîne un besoin de prémédication prophylactique en vue de prévenir ce genre de réaction. La transition au rituximab SC permettra d'éviter ce risque. En revanche, il faut savoir que le rituximab SC est associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables; cependant, l'intensité de ces incidents est bien moindre (Assouline et al., 2012; Davies et al., 2014). Assouline et ses collègues (2012) signalent de légères réactions (de grade 1 et 2) au site d'injection du rituximab SC, dont de la douleur légère et des érythèmes, des prurits, des frissons et des vomissements. Davies et ses collègues (2014) signalent en outre une incidence de neutropénie de grade 3 et 4 en lien avec l'administration de rituximab IV (22 %) et SC (26 %), ce qui augmente le risque d'événements indésirables graves, dont la neutropénie fébrile. Bien que les deux voies d'administration soient associées à un type ou un autre d'événement indésirable, je soupçonne que les patients atteints de cancer choisiront la voie qui exige le moins de temps et présente les effets secondaires les moins graves. À l'heure actuelle, il n'existe aucune étude sur la qualité de vie et le rituximab SC. Cependant, certaines études américaines prévoient mesurer ce résultat dans le cadre d'essais actuellement en cours. Quelques études canadiennes (Victoria, Hamilton et Montréal, à l'étape de recrutement) porteront sur les préférences (rituximab IV ou SC) de patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et de lymphome folliculaire (Canadian Partnership Against Cancer, 2014). Une autre étude canadienne actuellement en cours compare le rituximab SC et IV en combinaison avec la chimiothérapie CHOP chez des patients atteints de DLBCL CD20+ et n'ayant pas encore reçu de traitements (Canadian Partnership Against Cancer, 2014).

CONCLUSION

Bien qu'il y ait au Canada des essais d'évaluation sur le rituximab SC, il n'y en a pas en Alberta (Canadian Partnership Against Cancer, 2014; Hoffman-La Roche, 2014). Nous avons trouvé quatre citations d'essais dans l'Est du Canada comparant le rituximab SC et IV plus chimiothérapie CHOP dans le contexte du DLBCL (Canadian Partnership Against Cancer, 2014; Hoffman-La Roche, 2014). D'autres études mentionnées ci-dessus évaluent les préférences des patients concernant le rituximab IV et SC. Des essais américains actuels montrent les avantages de la transition de l'IV au SC, dont des temps d'attente réduits, des temps de fournisseurs de soins réduits relativement à l'administration et au temps de préparation, l'utilisation de moins de fournitures et la libération de places pour d'autres patients ayant besoin de traitements contre le cancer. Ces avantages entraînent une efficacité accrue dans les centres de cancérologie et l'offre de traitements à la fois efficaces et optimaux (Assouline et al., 2012; Davies et al., 2014; De Cock et al., 2013a & 2013b; Salar et al., 2012). Les limites de cette transition comprennent les coûts, les approbations et l'accès.

RÉFÉRENCES

- Alberta Health Services. (2013). *Clinical practice guidelines: Lymphoma*. version 8: Author. Retrieved from <http://www.albertahealthservices.ca>
- Assouline, S., Bucceri, V., Delmer, A., Doelken, G., Gaidano, G., McIntyre, C., Brewster, M., Hourcade-Potelleret, F., Sayyed, P., & Badoux, X. (2012). *Subcutaneous Rituximab in combination with Fludarabine and Cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia*. American Society of Hematology: Abstract 1637.
- Aue, G., Lindorfer, M.A., Beum, P.V., Pawluczko, A.W., Vire, B., Hughes, T., Taylor, R.P., & Wiestner, A. (2010). Fractionated subcutaneous rituximab is well tolerated and preserves CD20 expression on tumour cells in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 95(2), 329–333.
- BARD medical supplies. (2014). *Vitality Medical*. Retrieved from <http://www.vitalitymedical.com>
- Baxter (2014). *Baxter product catalogue*. Retrieved from <http://www.baxter.ca>
- Biogen Idec Inc. and Genentech Inc. (2006). *Rituximab drug monograph*. Retrieved from <http://www.bloodjournalhematologylibrary.org>
- Canadian Partnership Against Cancer. (2014). *Canadian cancer trials: Subcutaneous Rituximab*. Retrieved from: <http://www.canadiancancertrials.ca>
- Davies, A., Merli, F., Mihaljevic, B., Siritanaratkul, N., Solal-Celigny, P., Barrett, M., Berge, C., Bittner, B., Boehnke, A., McIntyre, C., & MacDonald, D. (2014). Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA) stage 1 analysis of a randomized phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 15(3), 343–352.
- Davies, A., Merli, F., Mihaljevic, B., Siritanaratkul, N., Solal-Celigny, P., Barrett, M., Berge, C., ... MacDonald, D. (2012). *Stage 1 results of the phase III SABRINA study comparing subcutaneous versus intravenous administration of rituximab in combination with chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma*. American Society of Hematology: Abstract 1629.
- De Cock, E., Kritiou, P., Tao, S., Wiesner, C., Waterboer, T., & Carella, A.M. (2013a). *Time and resource savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: First results from a time and motion study*. New Evidence: EHA Congress Abstract: P507.
- De Cock, E., Kritikou, P., Tao, S., Wiesner, C., Waterboer, T., & Carella, A.M. (2013b). *Time savings with Rituximab subcutaneous injection versus intravenous infusion: Final analysis from a time-and-motion study in 8 different countries*. *Blood*: Nov 15, 122(21), Abstract 1724.
- Frost, G.I. (2007). Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): An enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opinion Drug Delivery*, 4(4), 427–440.
- Gouvernement de l'Alberta. (2014). *Alberta learning information service: Occupational profile pharmacist*. Retrieved from <http://www.occinfo.alis.alberta.ca>
- Griffiths, R.I., Gleeson, M.L., Mikhael, J., & Danese, M.D. (2012). Impact on medical cost, cumulative survival and cost effectiveness of adding rituximab to first line chemotherapy for follicular lymphoma in elderly patients: An observational cohort study based on SEER medicare. *Journal of Cancer Epidemiology*, 1–13. doi:10.1155/2012/ID 978391
- Hoffmann-La Roche. (2014). *A study of patient preferences with subcutaneous versus intravenous MabThera Rituximab in patients with CD20+ diffuse large b-cell lymphoma or CD20+ follicular non hodgkins lymphoma grades 1, 2, or 3a*. National Institutes of Health: trial ID NCT01724021. Retrieved from: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Jagger, J., Hunt, E., & Pearson, R.D. (1990). Estimated cost of needle stick injuries for six major needle devices. *Infection Control Hospital Epidemiology*, Nov, 11(11), 584–588.
- Mao, C.P., Brovarney, M.R., Dabbagh, K., Birnbock, H.F., Richter, W.F., & Del Nagro, C.J. (2013). Subcutaneous versus intravenous administration of rituximab: pharmacokinetics, CD20 target coverage and B-cell depletion in cynomolgus monkeys. *Public Library of Science*, Nov, 8(11), 1–12.
- Medical Technology Association of Australia. (2013). *Value of technology: Needlestick and sharps injuries and safety-engineered medical devices*. April, 1–19. Retrieved from <http://www.mtaa.org.au>
- Roche. (2012). *Roche reports positive studies of MabThera given by subcutaneous injection*. Roche Group Media Relations. Media release: Dec, 1–4. Retrieved from <http://www.roche.com>
- Salar, A., Avivi, I., Larouche, J.F., Janikova, A., Pereira, J., Brewster, M., Catalani, O., ... Haynes, A. (2012). *Final results of the BP22333 study demonstrate non inferior pharmacokinetics and safety of subcutaneous administration of rituximab compared with intravenous administration as maintenance therapy in patients with follicular lymphoma*. American Society of Hematology. Abstract 1641.
- The Gazette (Montreal). (2008, Aug 13). *Equal access to cancer drugs a myth, report says*. CanWest MediaWorks Publications Inc. Retrieved from <http://www.canada.com>
- Turner & Associates. (2008). *Issues of access to cancer drugs in Canada: A report for the Canadian Cancer Action Network*. Toronto, Ontario: Author.
- United Nurses of Alberta. (2013). *Collective agreement nursing salaries online*. Retrieved from <http://www.una.ab.ca>