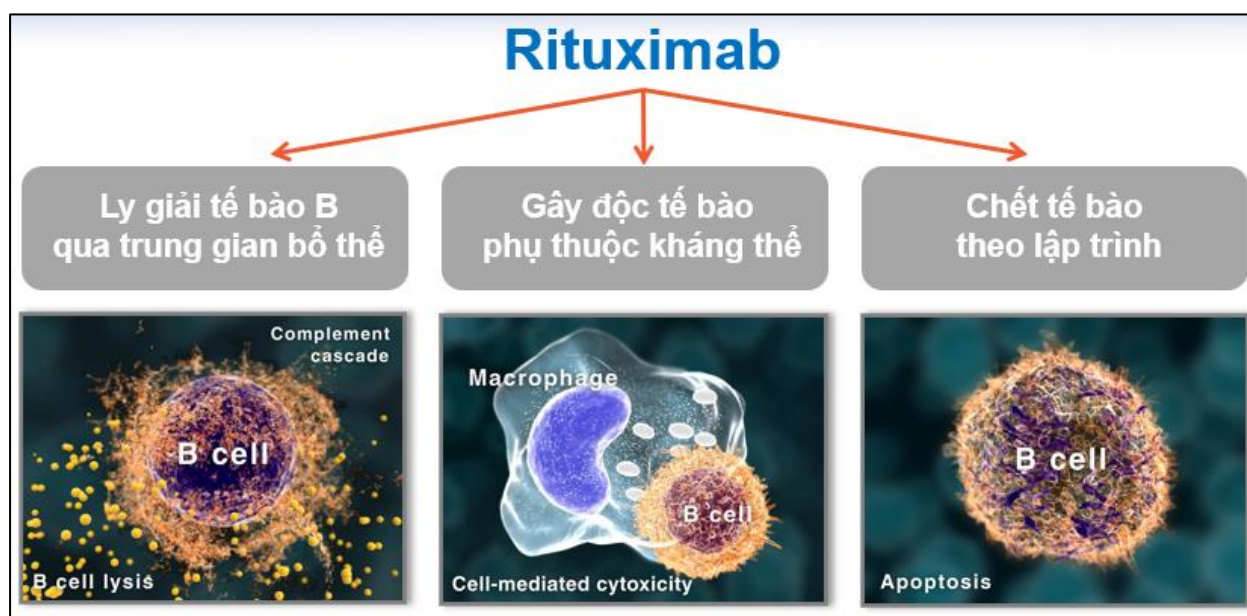


Khoa Dược – Tổ TTT – DLS*Tp. HCM, ngày 09 tháng 09 năm 2022***BẢN TIN****RITUXIMAB TIÊM DƯỚI DA**

Rituximab là một kháng thể đơn dòng liên kết đặc biệt với CD20, một protein xuyên màng biểu hiện trên bề mặt của tế bào lympho B [2]. Rituximab đã được chứng minh là có thể gây ly giải tế bào qua trung gian bổ thể và kháng thể của tế bào có CD20 (+) [3]. Nó cũng có hoạt tính kháng khối u trực tiếp bằng cảm ứng quá trình apoptosis của các dòng tế bào B ở người [4]. Ngoài ra, nó còn nhạy cảm với lymphoma tế bào B kháng các tác nhân gây độc tế bào của các phác đồ hoá trị [5].



Các cơ chế tác động chính của rituximab trên tế bào B

Về khía cạnh hiệu quả điều trị, nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã chứng minh hiệu quả của rituximab trong điều trị Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), không những kéo dài thời gian sống không tiến triển bệnh và thời gian sống toàn bộ [6]. Rituximab lần đầu tiên được phát triển với đường tĩnh mạch (IV) và đã được phê duyệt vào năm 1997 với liều 375 mg/m², việc sử dụng rituximab IV đã trở thành tiêu chuẩn trong điều trị bệnh

nhân mắc các bệnh u ác tính tế bào B, bao gồm lymphoma nang (FL) và lymphoma tế bào B lớn lan toả (DLBCL) [1].

Về an toàn sử dụng thuốc, một nhóm các dấu hiệu và triệu chứng được báo cáo trong khi truyền hoặc trong vòng 24 giờ sau khi truyền tĩnh mạch rituximab, vấn đề này có thể liên quan đến việc giải phóng cytokine và/hoặc các chất trung gian hóa học khác. Các phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR) được xác định là các phản ứng có hại của thuốc phổ biến nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng rituximab IV đơn trị hoặc phối hợp và đôi khi cần phải kéo dài thêm thời gian truyền [6]. Hơn nữa, việc mở đường truyền tĩnh mạch trung tâm trong truyền dịch được xem là một thủ thuật xâm lấn và gây khó chịu cho người bệnh, đặc biệt trong các bệnh lý ác tính phải điều trị nhiều lần và thường xuyên.

Công thức rituximab tiêm dưới da (SC) đã được phát triển nhằm giải quyết những hạn chế liên quan đến đường truyền tĩnh mạch và các IRR. Tuy nhiên vấn đề đặt ra, liệu rằng có sự tương đương điều trị giữa rituximab IV và SC hay không? Có thực sự cải thiện được các nhược điểm và dữ liệu an toàn của đường truyền IV? Và có mang lại sự hài lòng của người bệnh cũng như tăng tuân thủ khi sử dụng rituximab SC?

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ CƠ SỞ LIỀU CÓ ĐỊNH CỦA DẠNG SC

Mặc dù các thuốc gây độc tế bào thường được chỉnh liều theo diện tích bề mặt cơ thể hoặc cân nặng nhưng đối với các kháng thể đơn dòng như rituximab có khoảng trị liệu rộng [8, 9], một liều lượng cố định có thể mang lại lợi ích như tránh tính sai liều và giảm chi phí do sản xuất và lưu trữ một đơn vị liều [7]. Cơ sở cho việc xác định liều cố định của rituximab SC căn cứ vào các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, đánh giá dược động học của 2 dạng đường dùng thông qua đánh giá nồng độ đáy (C_{trough})

Nghiên cứu SparkThera

Đây là một nghiên cứu nhãn mờ, đa trung tâm tại 22 quốc gia, đánh giá rituximab SC và IV trong điều trị duy trì ở bệnh nhân lymphoma nang. Mục đích nghiên cứu hướng đến việc dò liều của dạng rituximab SC so với liều 375 mg/m² và tính tương đương về dược động học trong điều trị duy trì lymphoma nang mỗi 2 hoặc 3 tháng, kéo dài đến 2 năm. Kết quả cho thấy rằng **liều cố định rituximab SC 1400 mg** đạt mức C_{trough} huyết thanh

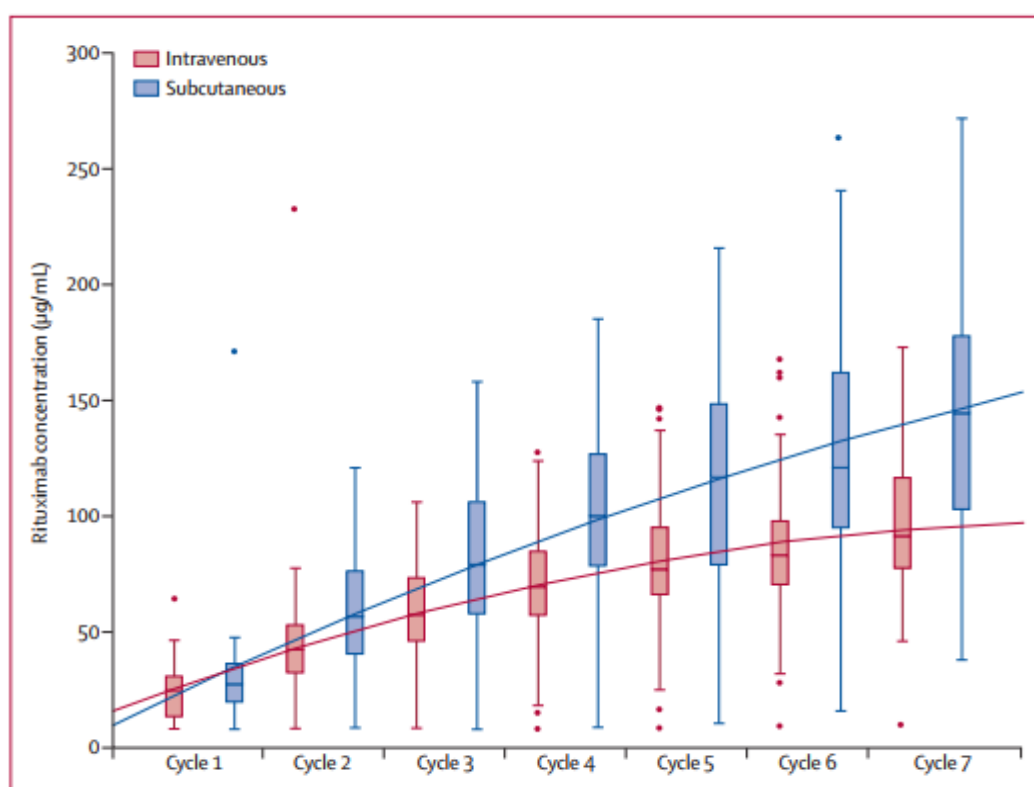
tương đương, thậm chí còn đạt AUC cao hơn khoảng 35% so với rituximab IV 375 mg/m² trong điều trị duy trì lymphoma nang [10].

Nghiên cứu SARBINA

Tiếp nối kết quả từ liệu cố định rituximab SC 1400 mg của nghiên cứu SparkThera, liệu cố định rituximab SC 1400 mg được sử dụng trong nghiên cứu SARBINA. Thiết kế nghiên cứu hai giai đoạn, ngẫu nhiên có đối chứng, nhãn mở, đa trung tâm, pha 3 nhằm đánh giá dược động học, hiệu quả và an toàn của rituximab SC so với IV trong điều trị lymphoma nang CD20 (+) cả giai đoạn tấn công và duy trì. Giai đoạn 1 đánh giá dược động học, tính an toàn và thăm dò tỉ lệ đáp ứng điều trị. Giai đoạn 2 cung cấp thêm dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Điểm vượt trội hơn so với nghiên cứu SparkThera là SARBINA đánh giá dược động học của dạng SC liệu cố định trong cả giai đoạn tấn công và duy trì của lymphoma nang.

Kết quả từ giai đoạn 1: giá trị C_{trough} trung bình ở nhóm rituximab SC cao hơn so với nhóm rituximab IV vào cuối mỗi chu kỳ và giá trị AUC ở nhóm rituximab SC cũng cao hơn nhóm rituximab IV vào cuối chu kỳ 7.



So sánh C_{trough} giữa 2 dạng dùng qua các chu kỳ điều trị

Như vậy dữ liệu từ giai đoạn 1 này cũng nhất quán với kết quả từ nghiên cứu SparkThera: liều cố định rituximab SC 1400 mg có thông số dược động học không thua kém so với rituximab IV 375 mg/m² [7].

Nghiên cứu của Candice Jamois và cộng sự

Nghiên cứu công bố năm 2021, phân tích dữ liệu từ 5 nghiên cứu đã thực hiện trước đây, sử dụng các mô hình và thông số dược động học quần thể để đánh giá dược lý lâm sàng trong sử dụng rituximab IV và SC điều trị các bệnh lý huyết học ác tính tế bào B. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng không có sự thua kém của dạng rituximab SC liều cố định so với IV và C_{trough} là thông số chính yếu để đánh giá việc sử dụng giữa dạng SC và IV [11].

Từ kết quả các nghiên cứu, dạng công thức rituximab SC liều cố định 1400 mg trong điều trị lymphoma CD20 (+) không thua kém về dược động học so với dạng công thức IV với liều 375 mg/m² và có dữ liệu an toàn sơ bộ chấp nhận được.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

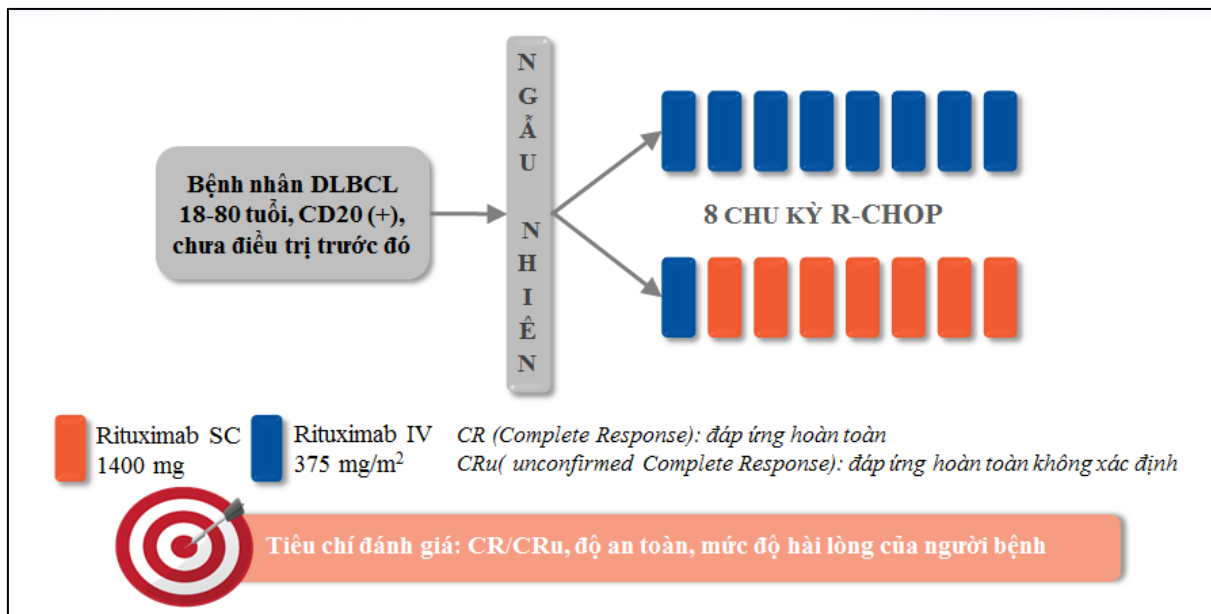
Lymphoma tế bào B lớn lan toả - DLBCL (Nghiên cứu MabEase)

Thiết kế nghiên cứu: ngẫu nhiên, nhãn mờ, đa trung tâm, pha 3b

Tiến trình thực hiện:

- Các bệnh nhân DLBCL từ 18-80 tuổi được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm rituximab IV 375 mg/m² và nhóm rituximab SC liều cố định 1400 mg.
- Phác đồ điều trị sử dụng cho cả 2 nhóm: R-CHOP (Rituximab – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, Prednisone) trong 8 chu kỳ. Tuy nhiên trong chu kỳ đầu tiên, các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều được sử dụng rituximab IV, chỉ áp dụng đường dùng khác nhau (IV hoặc SC) bắt đầu từ chu kỳ thứ 2.
- Đánh giá sau 8 chu kỳ: đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng hoàn toàn không xác định (CRu).

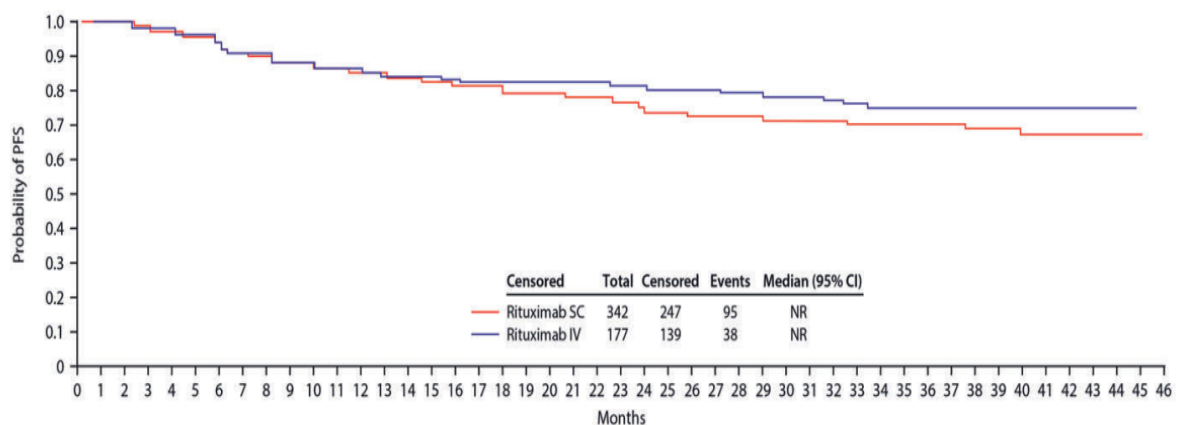
Sơ đồ nghiên cứu:



Kết quả:

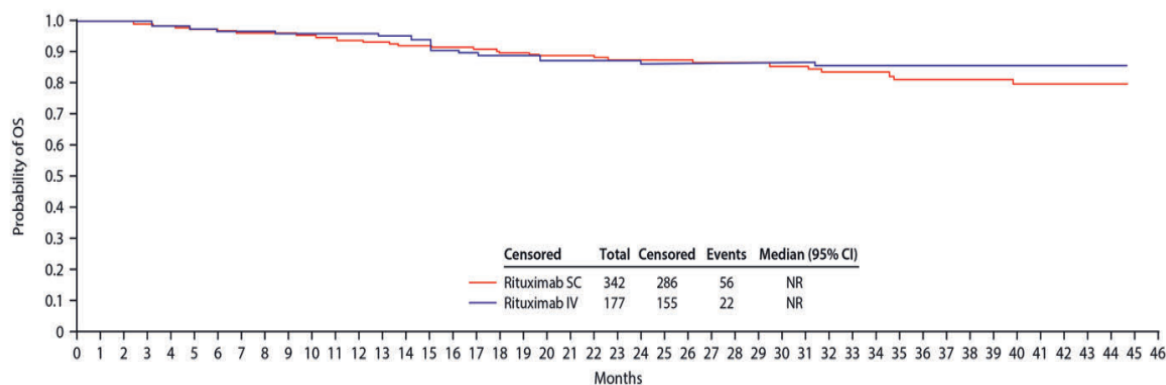
- Tỷ lệ bệnh nhân đạt CR/CRu sau 8 chu kỳ là 50,6% ở nhóm rituximab SC và 42,4% ở nhóm rituximab IV.
- Các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị từ mức độ 3 trở lên và các biến cố liên quan đến sử dụng thuốc là tương tự nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu. Phản ứng tại nơi tiêm thì thường gặp hơn ở đường dùng SC (5,7% so với 0%).

PFS rate: 72.2% (SC) vs 78.5% (IV); unstratified HR=1.30 (95% CI: 0.89-1.89); P=0.175



Sơ đồ biểu thị sống còn không tiến triển (PFS) bệnh của rituximab dạng SC và IV

OS rate: 83.6% (SC) vs 87.6% (IV); unstratified HR=1.30 (95% CI: 0.79-2.12); P=0.302



Sơ đồ biểu thị sống còn toàn bộ (OS) bệnh của rituximab dạng SC và IV

Kết luận: rituximab SC liều cố định 1400 mg và rituximab IV 375 mg/m² có hiệu quả điều trị và tính an toàn tương tự nhau trong DLBCL [12].

Lymphoma nang - FL (Nghiên cứu SABRINA)

Như đã đề cập ở trên, nghiên cứu SABRINA trong giai đoạn 1 đã kết luận cho dược động học không thua kém của dạng rituximab SC so với IV và là một trong những căn cứ để sử dụng liều cố định 1400 mg của dạng SC trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả điều trị các bệnh huyết học ác tính tế bào B, Nghiên cứu SABRINA giai đoạn 2 là một trong số đó.

Thiết kế nghiên cứu: ngẫu nhiên có đối chứng, nhãn mờ, đa trung tâm, pha 3. Nghiên cứu được thực hiện với quy mô lớn tại 113 trung tâm thuộc 30 quốc gia.

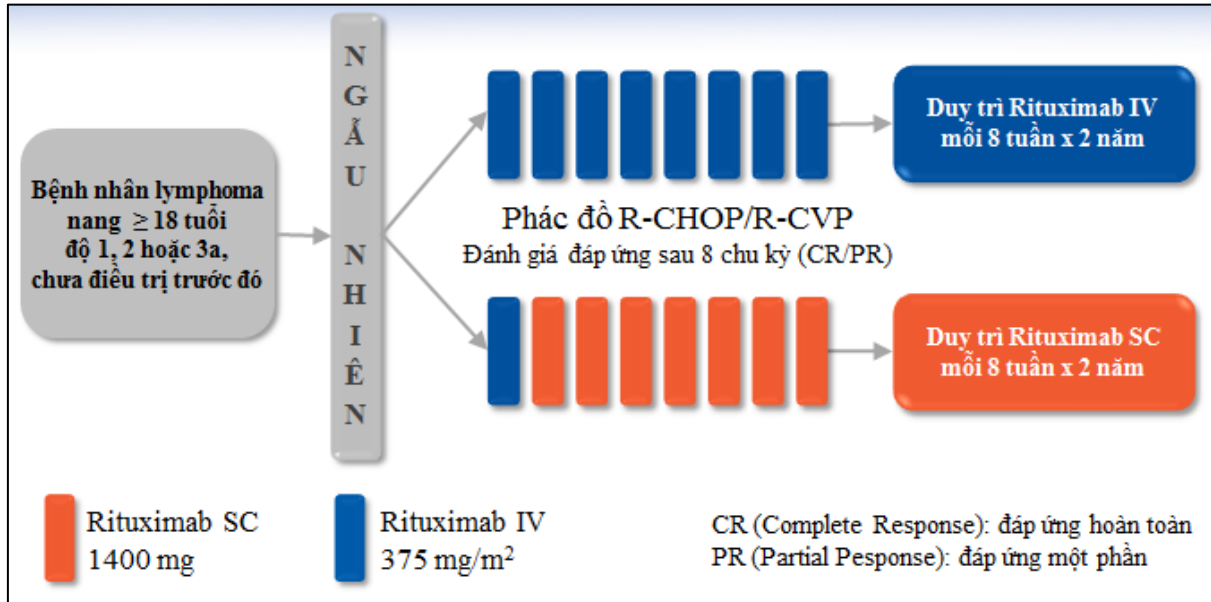
Tiến trình thực hiện:

- Các bệnh nhân FL mức độ 1, 2, hoặc 3a, từ 18 tuổi trở lên được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm rituximab IV 375 mg/m² và nhóm rituximab SC liều cố định 1400 mg.
- Phác đồ điều trị sử dụng cho cả 2 nhóm: R-CHOP (Rituximab – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, Prednisone) hoặc R-CVP ((Rituximab – Cyclophosphamide, Vincristin, Prednisone) trong 8 chu kỳ. Tuy nhiên trong chu kỳ đầu tiên, các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều được sử dụng rituximab IV, chỉ áp dụng đường dùng khác nhau (IV hoặc SC) bắt đầu từ chu kỳ thứ 2. Sau giai đoạn tấn công (8 chu kỳ), bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR),

đáp ứng hoàn toàn xác định hoặc không xác định (CR/CRu) tiếp tục được duy trì với rituximab IV hoặc SC mỗi 8 tuần trong tối đa 2 năm.

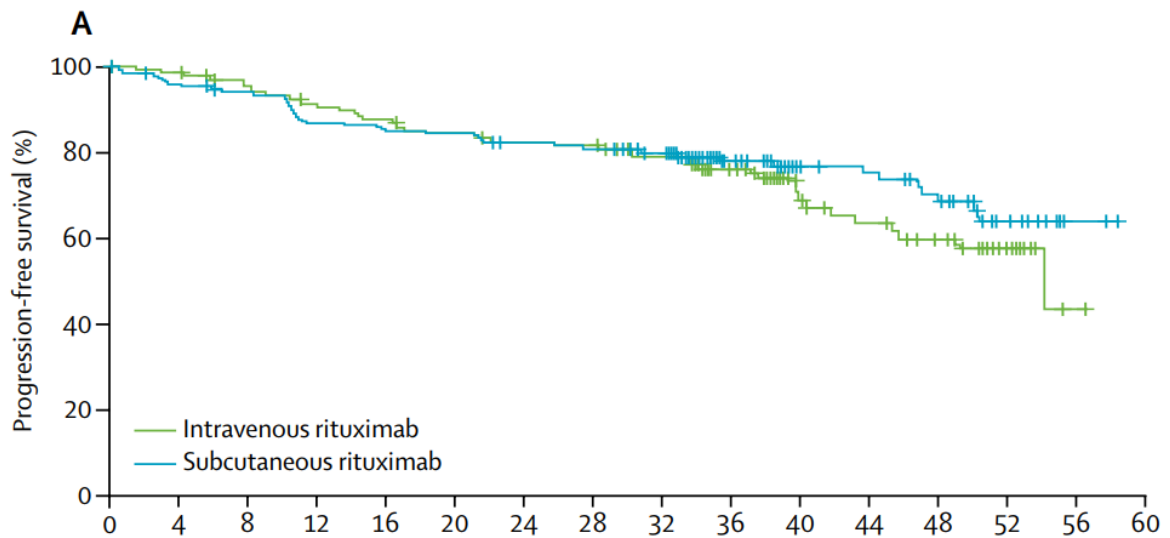
- Đánh giá: giai đoạn tấn công: PR, CR/CRu; giai đoạn duy trì: CR và OR (đáp ứng toàn bộ).

Sơ đồ nghiên cứu:

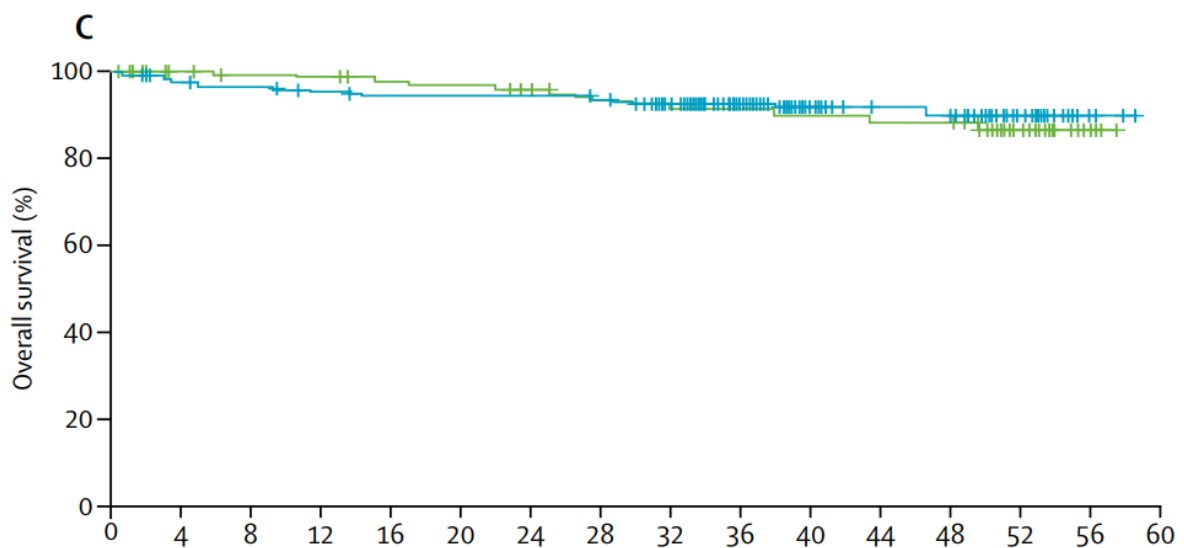


Kết quả:

- Tỷ lệ bệnh nhân đạt OR sau giai đoạn tấn công là 84,4% ở nhóm rituximab SC và 84,9 % ở nhóm rituximab IV.
- Các biến cố bất lợi thường gặp hoặc các biến cố bất lợi từ mức độ 3 trở lên thì tương tự nhau giữa 2 nhóm. Biến cố bất lợi từ mức độ 3 trở lên, thường gặp nhất là giảm bạch cầu hạt. Các phản ứng liên quan đến sử dụng thuốc cao hơn ở nhóm SC (48% so với 35%), chủ yếu là phản ứng tại nơi tiêm mức độ 1, 2.
- Sau trung vị theo dõi 37 tháng, sống còn không tiến triển bệnh (PFS), sống còn toàn bộ (OS) không khác biệt giữa rituximab SC và IV.



Sơ đồ biểu thị sống còn không tiến triển (PFS) bệnh của rituximab dạng SC và IV



Sơ đồ biểu thị sống còn toàn bộ (OS) bệnh của rituximab dạng SC và IV

Kết luận: dạng đường dùng IV và SC của rituximab có hiệu quả và dữ liệu an toàn tương tự nhau, không có biến cố bất lợi mới nào được ghi nhận. Đường tiêm dưới da không làm ảnh hưởng đến hoạt tính của rituximab trên lymphoma khi kết hợp với hóa trị liệu.

Dựa trên các nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm: đánh giá tính không hơn kém về dược động học (C_{trough}), hiệu quả điều trị và tính an toàn tương tự nhau giữa 2 dạng đường dùng SC và IV của rituximab. Năm 2017, FDA đã phê duyệt rituximab SC liều cố định 1400 mg cho điều trị DLBCL và FL; chỉ nên bắt đầu rituximab SC sau khi bệnh nhân đã sử dụng được ít nhất một liều đầy đủ rituximab IV [19].

Bên cạnh đó, theo phiên bản mới nhất của Bộ Y tế về “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học” ngày 01 tháng 07 năm 2022 cũng đã khuyến cáo sử dụng rituximab 1400mg tiêm dưới da trong 5 phút, bắt đầu từ liệu trình thứ 2, được sử dụng cho các bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B/CD 20 (+) [14].

Rituximab SC trong các nghiên cứu và khuyến cáo đều bắt đầu sử dụng từ liệu trình thứ 2 có thể được giải thích nhằm mục đích cải thiện việc kiểm soát các phản ứng liên quan đến tiêm truyền thông qua kiểm soát tốc độ tiêm truyền, mà đa phần các phản ứng này xảy ra trong lần tiêm truyền rituximab đầu tiên, hướng đến điều chỉnh tốc độ tiêm dưới da/tiêm truyền phù hợp trên người bệnh cho các liệu trình tiếp theo [7, 13].

TIỆN ÍCH CỦA DẠNG DÙNG RITUXIMAB SC

Abad-Sazatornil và cộng sự thực hiện nghiên cứu H-Excelencia với dữ liệu từ 10 bệnh viện khác nhau, cho thấy việc sử dụng rituximab SC giảm 33% thời gian nằm viện mỗi tháng [15].

Nghiên cứu PrefMab đánh giá sự ưa thích của bệnh nhân giữa đường dùng SC và IV cho thấy rằng dạng rituximab SC được ưa thích hơn so với IV (81% so với 11% đối với bộ câu hỏi PPQ – Patient Preference Questionnaire). Các phản ứng phụ cân bằng nhau ở cả 2 đường dùng và không có phản ứng phụ nào mới được phát hiện thêm [16].

Dữ liệu đời thực từ nghiên cứu của Esther Drill và cộng sự xuất bản năm 2021, đánh giá sự chăm sóc người bệnh và hiệu quả thực hành lâm sàng của rituximab SC nhận thấy có sự liên quan giữa đường dùng SC với việc giảm thời gian đợt điều trị kể cả đơn trị liệu hoặc có phối hợp với các phác đồ hóa trị liệu khác) và các bác sĩ ưa thích chỉ định dạng SC cho điều trị FL hơn DLBCL [17].

Tóm lại, dạng công thức rituximab tiêm dưới da với liều cố định 1400 mg so với công thức rituximab tuyền tĩnh mạch liều 375 mg/m² không khác biệt về hiệu quả điều trị trong FL và DLBCL, đồng thời dữ liệu về tính an toàn của 2 dạng dùng cũng tương đương nhau. Hơn nữa, đường dùng SC được bệnh nhân và các cơ sở chăm sóc y tế ưa thích hơn vì tính tiện dụng, giảm thời gian điều trị giảm khả năng sai sót khi dùng thuốc, giảm lãng phí vì đơn vị liều cố định, thời gian chuẩn bị trước khi sử dụng và giảm gánh nặng cho nguồn lực y tế [17, 18]. Do đó, việc sử dụng sớm rituximab SC bắt đầu từ liệu trình thứ 2

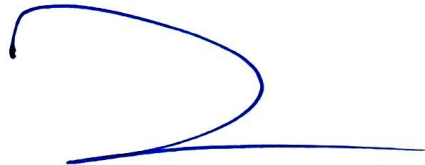
trong giai đoạn tấn công và giai đoạn duy trì của DLBCL và FL là khả thi và tùy thuộc vào chính sách, tình hình cung ứng thuốc của từng cơ sở.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mario Petrini, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Rituximab in Previously Untreated Patients with CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma: Results from an Italian Phase IIIb Study. *Adv Hematol* 2022;2022:5581772.
2. T. F. Tedder, P. Engel. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994;15(9):450-4.
3. M E Reff, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83(2):435-45.
4. G. J. Weiner. Rituximab: mechanism of action. *Seminars in Hematology* 2010;47(2):115–123.
5. A Demidem, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12(3):177-86.
6. Gilles Salles, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017;34(10):2232-2273.
7. Andrew Davies, et al. 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.
8. Keating M, O'Brien S. High-dose rituximab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2000; 27(12):86–90.
9. O'Brien SM, et al. Rituximab dose escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165–70.
10. Antonia Salar, et al. 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.
11. Candice Jamois, et al. Quantitative Clinical Pharmacology Supports the Bridging From i.v. Dosing and Approval of s.c. Rituximab in B-Cell Hematological Malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110(5):1261-1272.

12. Pietermella Lugtenburg, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* 2017;102(11):1913-1922.
13. Andrew Davies, et al. 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-e282.
14. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Ban hành kèm theo Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01 tháng 7 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
15. María Reyes Abad-Sazatornil, et al. Impact of the subcutaneous formulations of trastuzumab and rituximab on efficiency and resource optimization in Spanish hospitals: H-Excelencia study. *BMC Health Serv Res* 2021;21(1):320.
16. M Rummel, et al. 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):836-842.
17. Esther Drill, et al. Real-World Assessment of Patient Care and Practice Efficiency With the Introduction of Subcutaneous Rituximab. *Oncology (Williston Park)* 2021;35(12):804-811.
18. D Stewart, et al. Update on the subcutaneous administration of rituximab in Canadian cancer centres. *Curr Oncol* 2020;27(2):113-116.
19. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-rituximab-plus-hyaluronidase-combination-treatment-fl-dlbcl-and-cll>

GIÁM ĐỐC



TS.BSCKII. Phù Chí Dũng

P. TRƯỞNG KHOA DƯỢC



DS.CKII. Trương Anh Thư

NGƯỜI TỔNG HỢP



DS. Trịnh Trung Hiếu