

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### - Résumé -

L'émergence de publications à l'effet que les lymphocytes B seraient impliqués dans l'immunopathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) a suscité un certain intérêt quant à la possibilité d'utiliser le rituximab pour traiter la PAR. Les évidences cliniques pour l'utilisation du rituximab dans la PAR proviennent de trois études cliniques de courte durée (24 semaines) dont une (517 patients) considère les patients ayant échoué le traitement avec au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumoral (anti-TNF). La publication des résultats d'études cliniques est attendue sur l'efficacité à long terme du rituximab et sur l'utilisation du rituximab plus tôt dans l'algorithme de traitement (avant les anti-TNF).

**Recommandation :** L'utilisation du rituximab en association avec le méthotrexate pourrait être considérée chez les patients avec une PAR active, modérée à grave, ayant obtenu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Deux doses de rituximab devraient être administrées à deux semaines d'intervalle. Suite à une évaluation de la réponse clinique, le clinicien pourra considérer un retraitement au plus tôt 24 semaines après l'administration du rituximab.

## SECTION 1. CONTEXTE

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est une maladie chronique qui affecte environ 1% de la population canadienne<sup>(1)</sup>. Cette affection, progressive et systémique implique le système auto-immun et peut mener à des dommages permanents des articulations. Malgré la disponibilité de plusieurs médicaments, environ 40% des patients ne répondent pas suffisamment à ceux-ci et d'autres alternatives doivent être considérées. Le rituximab, un agent biologique utilisé notamment pour traiter le lymphome non hodgkinien, a fait l'objet d'études cliniques afin d'évaluer son efficacité dans la PAR.

Le présent document vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts reliés à l'utilisation du rituximab dans le traitement de la PAR.

## SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

### 2.1 Indication(s)- agences réglementaires

**Santé Canada :** pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (en combinaison avec le méthotrexate) pour diminuer les signes et symptômes chez les patients adultes souffrant d'AR modérée à grave qui sont intolérants ou qui n'ont pas répondu à un ou plusieurs anti-TNF<sup>(2)</sup>.

**FDA (États-Unis) :** le rituximab est indiqué chez les adultes, en combinaison avec le méthotrexate, pour diminuer les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à grave qui ont eu une réponse inadéquate à une thérapie avec un ou plusieurs anti-TNF<sup>(3)</sup>.

**EMEA (Agence Européenne) :** le rituximab en association avec le méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, grave, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF<sup>(4)</sup>.

### 2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

**Liste de médicament Québec (RAMQ) :** Recommandation du Conseil du médicament (CdM), amendement, liste de médicament février 2007 : Polyarthrite rhumatoïde : Refus d'inscription pour absence de valeur thérapeutique<sup>(5)</sup>. Le CdM a jugé, que compte tenu du caractère chronique et évolutif de la maladie, qu'une démonstration d'une activité soutenue en regard de la durée du contrôle des symptômes ainsi que la démonstration d'un bénéfice sur la progression radiographique

étaient nécessaires. Le CdM s'inquiétait aussi de la production d'anticorps neutralisants rapportée dans les essais cliniques.

Recommandation du CdM, amendement, liste de médicament juin 2008 : ajout à la Liste du régime général d'assurance médicament (RGAM) – médicament d'exception<sup>(6)</sup>.

**CCCEM** (Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments de l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, ACMTS)<sup>(7)</sup> : Le CCCEM a publié un avis de recommandation finale concernant l'utilisation du rituximab dans le traitement de la PAR le 14 février 2007 : le comité recommande que le rituximab soit inscrit sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de la PAR active grave de l'adulte dans le cas d'échec d'une cure appropriée avec un anti-TNF (le rituximab ne doit pas être prescrit en même temps qu'un anti-TNF).

**NICE : Le National Institute for Health and Clinical Excellence** (Grande Bretagne) a pris position en août 2007 sur la place du rituximab dans le traitement de la PAR<sup>(8)</sup> : le rituximab est considéré comme une option de traitement en combinaison avec le méthotrexate chez les patients avec une maladie active grave qui n'ont pas obtenu une réponse adéquate ou sont intolérants aux autres DMARDs incluant un traitement avec au moins un anti-TNF. Le traitement peut être poursuivi seulement si une réponse adéquate a été obtenue lors du premier traitement (↑ du score DAS de 1,2 ou plus) et pas plus fréquent qu'aux 6 mois.

## SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les thérapies présentement disponibles pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sont : les anti inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes, les agents antirhumatismaux « *Disease Modifying Antirheumatic Drug* » (DMARD) (méthotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, sels d'or, cyclosporine, tétracyclines) et les agents biologiques: anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, étanercept, adalimumab), inhibiteur de IL-1 (anakinra), bloqueur de costimulation (abatacept) ainsi que le rituximab<sup>(9)</sup>. L'approche « pyramidale » classique du traitement de la polyarthrite rhumatoïde a fait place à une consultation plus rapide en rhumatologie et un traitement d'emblée plus agressif à base de DMARD, de glucocorticoïdes et d'agents biologiques. Malgré ces nouveaux agents, plusieurs patients ne sont pas soulagés. De plus, l'efficacité à long terme de ceux-ci et leurs effets indésirables en limite l'utilisation<sup>(10)</sup>.

#### SECTION 4. PHARMACOLOGIE

**Mécanisme d'action :** Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain qui cible spécifiquement l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures ainsi que sur plus de 90% des LNH de type B. L'antigène CD20 n'est pas présent sur les cellules souches hématopoïétiques, sur les cellules pro-B, sur les plasmocytes normaux ou sur les tissus normaux. L'antigène CD20 ne se retrouve pas sous forme libre dans la circulation, ne se détache pas de la surface cellulaire et n'est pas internalisé suite à la liaison avec l'anticorps. Le rituximab se lie à l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B par son domaine Fab. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire incluent une cytotoxicité cellulaire due à l'anticorps, une cytotoxicité due à l'activation du complément et une cytotoxicité dépendant de l'apoptose. L'émergence d'évidence à l'effet que les lymphocytes B seraient impliqués dans l'immuno-pathogénèse de la PAR a suscité un certain intérêt quant à la possibilité d'utiliser le rituximab pour traiter cette maladie<sup>(11)</sup>. Il faut cependant noter que le rôle exact des lymphocytes B dans l'AR n'est pas clair mais la déplétion des lymphocytes B CD20<sup>+</sup> causerait une interruption du processus auto-immunitaire de la maladie<sup>(10)</sup>.

**Pharmacocinétique :** t<sub>1/2</sub> chez l'humain (injection intraveineuse) : 20,8 jours pour des doses de 1000 mg X 2<sup>(12)</sup>.

**Posologie<sup>(13)</sup> :** Une étude a évalué deux doses de rituximab (500mg ou 1 000mg, jours 1 et 15)<sup>(14)</sup>. Les deux doses ont été considérées efficaces et bien tolérées. Dans les deux autres études randomisées contrôlées identifiées la dose de RTX de 1 000mg jours 1 et 15 a été retenue<sup>(15, 16)</sup>.

**Insuffisance hépatique :** aucun ajustement recommandé.

**Insuffisance rénale :** aucun ajustement recommandé.

**Interactions médicamenteuses :** Une hypotension passagère peut survenir lors de la perfusion du rituximab. Il y a lieu d'envisager le retrait des doses d'antihypertenseurs dans les douze heures qui précèdent la perfusion du rituximab jusqu'à la fin de celle-ci. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée pendant la période où le compte de lymphocytes B des patients est faible.

**Grossesse :** Il n'y a pas d'études qui ont été réalisées chez la femme enceinte. Comme le rituximab pourrait potentiellement traverser la barrière placentaire, il n'est pas recommandé d'administrer le rituximab à une femme enceinte à moins que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels<sup>(2)</sup>. Une contraception efficace est recommandée pour les 12 mois suivant la dernière dose de rituximab.

**Allaitement :** L'excrétion du rituximab dans le lait maternel n'a pas été étudiée mais comme les IgG sont excrétés dans celui-ci et que l'absorption et l'immunosuppression chez l'enfant ne sont pas connues, on devrait recommander aux mères qui allaitent d'interrompre l'allaitement jusqu'à ce que le niveau sanguin du médicament soit indétectable<sup>(2)</sup>.

**Pédiatrie :** l'innocuité et l'efficacité du rituximab dans la population pédiatrique n'ont pas été déterminées<sup>(2)</sup>.

#### SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

- ◆ Des études ouvertes ont été publiées avec un faible nombre de patients ayant échoué plusieurs DMARD, avec des doses variables de rituximab sans mention de l'utilisation préalable d'anti-TNF<sup>(17-19)</sup>.
- ◆ La recherche de littérature a également permis d'identifier trois études randomisées contrôlées (cf tableaux en annexe) :

##### Edwards et coll.

L'étude randomisée et contrôlée d'Edwards et coll., comportant quatre groupes, a comparé le rituximab seul, le rituximab avec méthotrexate (MTX), et le rituximab avec cyclophosphamide à un groupe contrôle recevant le MTX seul chez 161 patients<sup>(16)</sup>. L'issue primaire (ACR 50) à la semaine 24 a été rencontrée par 43% des patients recevant le rituximab et le MTX comparativement à 13% des patients du groupe contrôle recevant MTX seulement (p=0,005). Les résultats d'un traitement avec rituximab seul n'étaient pas statistiquement significatifs comparativement au groupe recevant seulement le MTX. La combinaison rituximab-cyclophosphamide a permis à 41% des patients de rencontrer les critères de l'ACR 50 (p=0,005 vs le groupe MTX seul). Il faut noter que l'utilisation préalable d'anti-TNF de la population à l'étude n'était pas connue. Les auteurs d'une extension de cette étude ont évalué la performance des patients dans leurs activités physiques jusqu'à 2 ans après la dose de rituximab ou de placebo<sup>(20)</sup>. Tout en notant le faible nombre de participants évaluables après 2 ans, les auteurs remarquent que plusieurs patients ayant reçu le rituximab semblaient bénéficier d'un effet à long terme du médicament.

##### DANCER (Emery et coll.)

L'étude DANCER a comparé deux doses de rituximab (500mg ou 1 000mg jours 1 et 15) à un placebo (en ajoutant un corticostéroïde ou placebo) chez 465 patients sous thérapie avec MTX<sup>(14)</sup>. De 26% à 33% des patients avaient échoué une thérapie avec un anti-TNF. À la semaine 24, les deux schémas thérapeutiques de rituximab ont obtenu des résultats similaires à l'ACR20 (55% pour 2 x 500mg et 54% pour 2 x 1 000mg) et statistiquement significatifs (p≤0,001) vs le placebo (28%). Les résultats aux questionnaires HAQ et FACIT démontrent une amélioration plus importante des résultats rapportés par le patient pour les groupes rituximab par rapport au groupe MTX. Les deux doses de rituximab ont été considérées bien tolérées. Les abandons pour cause d'événements indésirables (EI) ont été observés chez neuf (2,8%) patients rituximab et zéro patient MTX. Les événements indésirables sérieux ont été observés chez 22 (7,0%) des patients rituximab et quatre (2,7%) des patients MTX. Les auteurs mentionnent une tendance pour une meilleure réponse pour les sujets ayant reçu 2 x 1 000mg (ACR 70 et bonne réponse pour EULAR). Ils concluent que la réponse des patients au rituximab n'est pas influencée par l'utilisation de corticostéroïdes mais l'administration de ceux-ci améliore la tolérance au rituximab lors de la première perfusion.

Une analyse exploratoire des patients avec facteur rhumatoïde négatif s'est révélée non concluante. Les résultats préliminaires d'extension de l'étude DANCER laissent penser que le retraitement (1 000 mg jours 1 et 15 avec méthotrexate et corticostéroïde, 16 semaines ou plus après le premier traitement) des patients serait possible et efficace<sup>(21, 22)</sup>.

#### REFLEX (Cohen et coll.)

L'étude REFLEX, randomisée et contrôlée, a évalué l'efficacité du rituximab (1 000 mg jours 1 et 15) vs placebo chez 517 patients recevant le MTX mais qui avaient répondu de façon inadéquate à au moins un anti-TNF<sup>(15, 23)</sup>. L'étude, d'une durée de 2 ans, a évalué, à la semaine 24, les résultats à l'ACR20 (issue primaire) : 51% des patients ayant reçu le rituximab et 18% des patients recevant le placebo ont atteint les critères de réponses à l'ACR20 (p<0,0001). Les résultats aux questionnaires HAQ, FACIT-F et SF-36 semblent démontrer un avantage pour le rituximab mais l'ensemble des résultats n'est pas présenté. Les auteurs mentionnent que la présence ou non du facteur rhumatoïde ne semble pas avoir influencé la réponse au rituximab selon l'ACR20. Les abandons pour cause d'événements indésirables (EI) ont été observés chez huit (2,6%) patients rituximab et deux (1,0%) patients contrôle. Les événements indésirables graves (selon classification CTC) ont été observés chez 55 (18%) patients rituximab et 49 (23%) patients contrôle. Les résultats à deux ans de l'étude REFLEX sont attendus afin de statuer notamment sur l'efficacité à long terme du rituximab.

#### Étude clinique – résultats non publiés

##### Serene

Le fabricant a récemment publicisé les résultats préliminaires de l'étude Serene (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders)<sup>(24)</sup>. Cette étude de phase III compare deux doses de rituximab (500mg ou 1000mg) et un placebo chez 509 patients recevant une dose stable de MTX mais ayant eu une réponse insatisfaisante à ce traitement (avant même l'utilisation d'un anti-TNF). L'issue primaire étudiée (ACR20 à la 24<sup>ième</sup> semaine) aurait été rencontrée par une plus grande proportion de patients ayant reçu une des deux doses de rituximab.

#### SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Rapportés chez les patients recevant le rituximab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde<sup>(12)</sup>

- ◆ Réaction reliée à la perfusion (15%) (fièvre, frissons, rigor, nausée, asthénie et maux de tête) il est recommandé d'administrer 100 mg de méthylprednisolone ou l'équivalent 30 minutes avant la perfusion. La fréquence des réactions semble diminuer avec les perfusions subséquentes et peuvent être atténuées en ralentissant la vitesse de celle-ci ou en l'interrompant.
- ◆ Réaction anaphylactique

- ◆ Réactivation de l'hépatite C avec hépatite fulminante et autres infections virales.
- ◆ Infection (0,9 /patient-année): les patients recevant un autre agent biologique ou un DMARD devraient être surveillés étroitement pour les signes et symptômes d'infection.

#### Contre-indications<sup>(12)</sup>

- ◆ Patients qui ont une hypersensibilité de type 1 ou réaction anaphylactique aux protéines murines, aux protéines des cellules d'ovaire de hamster chinois (Chinese ovary hamster cell protein) ou autre composante du produit.

#### Mise en garde et précautions

- ◆ Mise en garde de Santé Canada (août 2007) : des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés chez des patients recevant le rituximab pour traiter le lupus érythémateux disséminé ou les vasculites<sup>(25)</sup>.
- ◆ Mise en garde de santé Canada (novembre 2006) : des cas de douleur abdominale, d'obstruction ou de perforation intestinale (quelques fois fatales) ont été notés lors de l'administration du rituximab surtout lors de l'administration en combinaison avec de la chimiothérapie pour le traitement de lymphome non-hodgkinien<sup>(26)</sup>.

#### SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Un **consensus** sur l'utilisation du rituximab dans le traitement de la PAR a été publié en 2007 par des rhumatologues européens et canadiens<sup>(27)</sup>. Selon les experts, le rituximab est une option à considérer :

- ◆ Chez les patients avec une maladie active (au moins modérée) qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-TNF,
  - en combinaison avec une administration hebdomadaire de méthotrexate pour augmenter l'efficacité
- ◆ Ils recommandent deux doses de 1 000mg séparées d'un intervalle de deux semaines
  - l'administration de 100 mg de méthylprednisolone IV (ou l'équivalent) est recommandée avant la perfusion
- ◆ Le retraitement pourrait être considéré chez les répondeurs après la semaine 24.
- ◆ Les experts considèrent la possibilité d'utiliser le rituximab chez les patients qui ont des contre-indications à l'utilisation des anti-TNF et une réponse inadéquate aux DMARD comme le méthotrexate.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

##### Coûts d'acquisition <sup>(28)</sup>

Médicaments	Coût (\$)	
Rituximab (1 X 1000 mg) (1 X 500mg)	4 611 \$ / dose 2 305 \$ / dose	9 222 \$/ 2 doses 4 610 \$/ 2 doses
Méthotrexate 15 mg po / semaine (2,5mg/co)	3,80 \$ /dose	91,20 \$ / 6 mois (24 doses)
Adalimumab (40mg SC q 2semaines)	660,00 \$ / dose	7 920 \$/ 6 mois (12 doses)
Étanercept (50mg SC q semaine)	330,00 \$/ dose	7 920 \$/ 6 mois (24 doses)
Infliximab (3mg/kg/dose IV semaines 1,2 et 6 puis q 8 semaines)*	1 974,00 \$ / dose	9 870 \$/ 6 mois (5 doses)

\* patient de 70 kg

#### SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

##### Faits à considérer :

- ◆ Le rituximab ne semble pas plus efficace que le MTX en monothérapie dans la PAR.
- ◆ Les évaluations et consensus de différents groupes et associations ont généralement statué favorablement quant à l'utilisation du rituximab dans le traitement de la PAR (en proposant des critères d'utilisation).
- ◆ Une étude clinique a évalué le rituximab chez des patients ayant échoué un traitement avec un anti-TNF, une étude ne décrit pas bien la répartition de ces patients et environ le tiers de la population de la troisième étude avait reçu un traitement avec un anti- TNF <sup>(14, 16)</sup>.
  - La plus grande étude (REFLEX, 517 patients)<sup>(15)</sup> a évalué le rituximab chez les patients ayant reçu au moins un anti-TNF et a montré que combiné au méthotrexate, un plus grand pourcentage (ss) de patients atteignait les critères de réponse de l'ACR20 comparativement au méthotrexate seul.
  - Selon certains auteurs, le rituximab pourrait être l'agent de choix si la PAR et une maladie lymphoproliférative sont présentes en concomitance chez le patient<sup>(29)</sup>
- ◆ Les résultats d'études avec un suivi de 24 semaines sont disponibles, ce qui est peu considérant le caractère chronique de cette maladie.
  - L'efficacité et l'innocuité à long terme du rituximab dans la PAR ne sont pas connues.
  - La publication des résultats finaux de l'étude REFLEX devrait aider à statuer sur ces problématiques.

- ◆ **DOSE** : Une étude clinique semble démontrer que la dose de 500 mg offre une efficacité semblable à la dose de 1 000 mg<sup>(14)</sup>. Une étude pharmacodynamique mentionnée dans l'évaluation de l'EMEA rapporte cependant un retour plus rapide des cellules B dans la circulation sanguine avec la dose de 500mg<sup>(30)</sup>. Une recrudescence de la maladie (PAR) après une réponse initiale a été habituellement associée à une augmentation des cellules B dans le sang périphérique. L'EMEA souligne aussi qu'une diminution partielle des cellules B n'exclut pas une réponse clinique et que la dose de 500mg est associée à moins d'effets indésirables.

- ◆ **INNOCUITÉ** : Le rituximab semble généralement bien toléré lorsque utilisé dans cette population et l'administration de corticostéroïdes diminue l'incidence et la sévérité des effets indésirables reliés à la perfusion du médicament.

- ◆ **RETRAITEMENT** : Des études de devis randomisé, contrôlé ne sont pas encore disponibles quant au retraitement de patients ayant répondu à une première dose de rituximab.

- La durée de la réponse au rituximab est variable. Dans les publications, la plupart des patients ont reçu une deuxième dose dans les 6-12 mois suivants la précédente<sup>(30)</sup>.

- Le retraitement des patients ayant répondu au rituximab est basé sur des extensions ouvertes des études cliniques répertoriées.

- L'EMEA considère que l'efficacité et l'innocuité de traitements subséquents avec le rituximab sont comparables au premier traitement<sup>(30)</sup>.

- ◆ **ÉTUDES EN COURS** : Les résultats d'études évaluant le rituximab dans la PAR pour les patients naïfs au méthotrexate, pour les patients n'ayant pas tenté un anti-TNF de même que plus d'information concernant l'innocuité et l'efficacité du retraitement sont attendus. La recommandation du PGTM sera à reconsidérer lorsque les résultats de ces études seront disponibles.

##### RECOMMANDATION

- ◆ **L'utilisation du rituximab en association avec le méthotrexate pourrait être considérée chez les patients avec une PAR active, modérée à grave, ayant obtenu une réponse inadéquate ou qui sont intolérants à au moins un anti-TNF.**

- ◆ **Deux doses devraient être administrées à deux semaines d'intervalle.**

- Suite à une évaluation de la réponse clinique, le clinicien pourra considérer un retraitement au plus tôt 24 semaines après l'administration du rituximab.



# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- ◆ Études cliniques de phase II et III
- ◆ Consensus d'experts
- ◆ Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé
- ◆ Recherche de données économiques

#### AUTEURS

##### Rédaction du document PGTM

Céline Dupont, département de pharmacie, Centre universitaire de santé Mc Gill (CUSM)

##### Révision du document PGTM

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

##### Révision expert

Dr Henri André Ménard, Rhumatologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le :  
15 mai 2008.**

**Version du 4 juin 2008**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**

**Disponible sur le site web du PGTM :**

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

#### AVIS

**Le document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.**

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### RÉFÉRENCES

---

1. Palylyk-Colwell E, McGahan L. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. Issues in emerging health technologies (89). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
2. Association des Pharmaciens du Canada. e-CPS 2007 <https://www.e-therapeutics.ca/> (site visité le 18 décembre 2007)
3. FDA. Rituxan - Label information 2008-01-24; <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103705s5256lbl.pdf> (site visité le 11 avril 2008)
4. European Medicines Agency 2007. <http://www.emea.europa.eu/> (site visité le 18 décembre 2007)
5. Conseil du Médicament. Capsules Pharmacothérapeutiques; Février 2007. p. 6.
6. Conseil du Médicament. Capsules Pharmacothérapeutiques; Juin 2008. p. 37.
7. Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments. Recommandation finale du CCEM et motifs de la recommandation - Rituximab (Rituxan<sup>R</sup>) Hoffman-La Roche Ltée. 14 février 2007.
8. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis [NICE technology appraisal guidance]. Londres : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007. 126.
9. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. American Journal of Health-System Pharmacy 2006;63(24):2451-65.
10. Summers KM, Kockler DR. Rituximab treatment of refractory rheumatoid arthritis. Annals of Pharmacotherapy 2005;39(12):2091-5.
11. Looney RJ. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence. Drugs 2006;66(5):625-39.
12. Monographie du Rituxan. [www.rochecanada.com](http://www.rochecanada.com) (site visité le 18 décembre 2007)
13. Assous N, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contra-indication to anti-tumor necrosis factor-alpha drugs in daily practice: an open label observational study. Clinical & Experimental Rheumatology 2007;25(3):504.
14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis & Rheumatism 2006;54(5):1390-400.
15. Cohen S, Emery O, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006;54:2739-806.
16. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine 2004;350(25):2572-81.
17. Edwards JCW, G. C. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology 2001;40:205-11.
18. Leandro MJ, Edwards JCW, G. C. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002;61:883-8.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

19. De Vita S, Zaja F, De Candia A, Fanin R, G. F. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2029-33).
20. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology* 2006;45(12):1505-13.
21. Emery P, Fleischmann RM, Pavelka K, Kaell AT, Szechinski JA, Hooper MM, et al. Safety and tolerability of rituximab retreatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl 9):S341.
22. Fleischmann RM, Pavelka K, Baldassare AR, Martin-Mola E, Chaptar PC, Nash PT, et al. Preliminary efficacy results of rituximab retreatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl 9):S131.
23. Cohen SB. Updates from B Cell Trials: Efficacy. *Journal of Rheumatology - Supplement* 2006;77:12-7.
24. FDA. Data Show Rituxan Helps Improve RA Symptoms. FDA news - RxTrials Institute Drug Pipeline Alert 2008 vol.6 (5). <http://fdanews.com/newsletter> (site visité le 30 janvier 2008)
25. Santé Canada. Avis sur les médicaments. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant RITUXAN (rituximab) 8 août 2007.
26. Santé Canada. Avis sur les médicaments. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Rituxan (rituximab) 10 novembre 2006.
27. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66(2):143-50.
28. RAMQ. Liste de médicaments du régime général. 22 février 2008 [https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste\\_Med/Liste\\_Med/liste\\_med\\_mod1\\_2008\\_02\\_22\\_fr.pdf](https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_mod1_2008_02_22_fr.pdf) (site visité le 11 avril 2008)
29. De Vita S, Quartuccio L. Treatment of rheumatoid arthritis with rituximab: an update and possible indications. *Autoimmunity Reviews* 2006;5(7):443-8.
30. European Medicines Agency. Mabthera - European Public Assessment Report, Procedural steps taken and scientific information after cut-off date (8b) - Mabthera-H-C-259-II-39 Scientific Discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm> (site visité le 18 avril 2008)

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### ANNEXE 1. SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Edwards 2004 <sup>(15)</sup>	161	Randomisée Contrôlée Double insu	Patient avec polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement avec le méthotrexate (au moins 16 semaines)  FR +  <b>Utilisation préalable de anti-TNF inconnue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX oral <math>\geq 10\text{mg/semaine} + \text{PI}</math> (groupe contrôle)</li> <li>• RTX 1000mg jours 1 et 15 + PI</li> <li>• RTX + cyclophosphamide (750mg jours 3 et 17)</li> <li>• RTX + MTX</li> </ul> <p>Tous les groupes ont reçu un traitement avec corticostéroïde de 17 jours et de l'acide folinique.</p> <p><u>L'utilisation de « DMARD » et d'anti-TNF était interdite pendant l'étude</u></p>	<p>Issue principale : <b>ACR 50</b> à la semaine 24 Analyse selon l'intention de traiter MTX + PI; ACR 50 = 13% RTX + PI : ACR 50 = 33% (<b>p=0,059</b> vs contrôle) RTX + Cyclophosphamide : ACR 50 = 41% (p=0,005 vs contrôle) RTX + MTX : ACR 50 = 43% (p=0,005 vs contrôle)</p> <p>Issue secondaire : <b>ACR 20</b> MTX + PI; ACR 20 = 38% RTX + PI : ACR 20 = 65% (p=0,025 vs contrôle) RTX + Cyclophosphamide : ACR 20 = 76% (p=0,001 vs contrôle) RTX + MTX : ACR 20 = 73% (p=0,003 vs contrôle)</p> <p><b>ACR 70</b> MTX + PI: ACR 70 = 5% RTX + PI : ACR 70 = 15% RTX + Cyclophosphamide : ACR 70 = 15% RTX + MTX : ACR 70 = 23% (p=0,048 vs contrôle)</p>	<p><b>EI à la semaine 48 :</b> MTX + PI : 85% des patients RTX + PI : 90 % des patients RTX + Cylophosphamide : 85 % des patients RTX + MTX : 88 % des patients</p> <p><b>EI sérieux semaine 48 :</b> MTX + PI : 10% des patients RTX + PI : 10 % des patients RTX + Cylophosphamide : 17 % des patients RTX + MTX : 10 % des patients</p> <p><b>Infections sérieuses (semaine 24)</b> RTX (tous groupes) : 3,3% MTX : 2,5%</p> <p><b>Évaluation de l'étude :</b> - Méthode de randomisation ? - Petite étude 161 patients (4groupes de 40) - Description des EI sérieux non fournie - Dose médiane de MTX 12.5-15mg / sem = non optimale - Publication du suivi des patients après 2 ans<sup>(19)</sup> avec résultat HAQ</p>

anti TNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale    EI : Effets indésirables    FR : facteur rhumatoïde    MTX : méthotrexate    PI : placebo    RTX : rituximab  
 ACR 20, ACR 50, ACR 70 : American College of Rheumatology improvement criteria (déf. en annexe)  
 FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (déf. en annexe)    HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire disability index (déf. en annexe)



# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Cohen 2006 <sup>(14)</sup>  <b>REFLEX</b>	517	Multicentre Randomisée 3 : 2 Contrôlée Double insu	Patient avec polyarthrite rhumatoïde active sur MTX et  <b>réponse inadéquate ou intolérant à un anti-TNF ou plus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX : 1 000 mg X 2 doses (jours 1 et 15) (n=308)</li> <li>• PI (n=209)</li> </ul> AINS permis  <u>L'utilisation de « DMARD » était interdite pendant l'étude</u>  Dose moyenne de MTX 16,4-16,7mg / sem	Issue principale : % de patient <b>ACR 20</b> à la semaine 24 Analyse selon l'intention de traiter RTX : ACR 20 = 51% (p < 0,0001) PI : ACR 20 = 18%  Issues secondaires (semaine 24): <b>ACR 50</b> RTX : ACR 50 = 27% (p < 0,0001) PI : ACR 50 = 5%  <b>ACR 70</b> RTX : ACR 70 = 12% (p < 0,0001) PI : ACR 70 = 1%	<b>EI :</b> <b>EI (tous peu importe sévérité)</b> PI : 88% (46% sans AR) RTX : 85% (64% sans AR) <b>EI grave :</b> PI : 23% RTX : 18% <b>Retrait de l'étude en raison de EI :</b> PI : 1% RTX : 3% <b>Infections sérieuses :</b> PI : 3,7 jours par 100 patients-années RTX : 5,2 jours par 100 patients-années  <b>Évaluation de l'étude</b> - Méthode de randomisation ? - Biais d'abandon : 54% du groupe PI a complété l'étude, 82% du groupe RTX Les doses de MTX administrées ont été considérées par certains comme non optimales - l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été comptabilisée comme EI

anti TNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale    EI : Effets indésirables    FR : facteur rhumatoïde    MTX : méthotrexate    PI : placebo    RTX : rituximab  
 ACR 20, ACR 50, ACR 70 : American College of Rheumatology improvement criteria (déf. en annexe)  
 FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (déf. en annexe)    HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire disability index (déf. en annexe)

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Emery P et al 2006 <sup>(13)</sup> étude <b>DANCER</b>	465	Phase IIb Randomisée Double insu Contrôlée 3X3	18-80ans PAR modérée à grave malgré <b>MTX</b> 10-25mg/sem. pour au moins 12 semaines (pré-randomisation) et une dose stable dans les 4 dernières semaines <b>Pas de réponse ou réponse insuffisante à 1-5 DMARD (autre que le MTX) et/ou des agents biologiques</b>  FR + 380 patients FR - 85 patients  <b>Utilisation préalable d'anti-TNF :</b> PI : 26% RTX 500mg : 33% RTX 1000mg : 28%	PI (n=122) ou RTX 500mg jours 1 et 15 (n=123) ou RTX 1000mg jours 1 et 15 (n=122) Accompagné de : - Aucun corticostéroïde ou - de 100mg de méthylprednisolone pré RTX ou - 100mg de méthylprednisolone pré RTX et prednisone 60mg jours 2-7 et 30mg jours 8-14  <u>DMARD et anti-TNF non permis pendant l'étude</u>	Analyse selon l'intention de traiter (367 patients FR+) <b>ACR 20</b> à la semaine 24 ( <u>issue principale</u> ) (Sans égard à la dose de cortico) pl : 28% (p<0,001 pl vs chacun des groupes RTX) RTX 2X 500mg : 55% RTX 2X 1000mg : 54% p NS entre les 2 groupes RTX  <b>ACR 50</b> pl : 13% (p<0,0001 pl vs chacun des groupes RTX) RTX 2X 500mg : 33% RTX 2X 1000mg : 34% p NS entre les 2 groupes RTX  <b>ACR 70</b> pl : 5% RTX 2X 500mg : 13% (p<0,029 vs pl) RTX 2X 1000mg : 20% (p<0,0001 vs pl) p NS entre les 2 groupes RTX  Les analyses primaires ont démontré que l'utilisation de corticostéroïde n'avait pas d'influence sur la réponse (*ACR20)  <b>Résultats rapportés par le patient</b> Résultats positifs favorisant le rituximab pour le HAQ-DI et le FACIT	<b>EI</b> (sur 465 patients) <b>Retrait de l'étude pour EI</b> RTX : 9 (2,8%) patients MTX : 0 patient <b>EI sérieux (infectieux)</b> RTX : 4 (1,3%) patients MTX : 2 (1,3%) patients <b>EI sérieux (non-infectieux)</b> RTX : 18 (5,7%) patients MTX : 2 (1,3%) patients  <b>Évaluation de l'étude</b> - Méthode de randomisation ? - But de l'étude : nécessité d'utiliser des corticostéroïdes et efficacité d'une + faible dose de RTX - Évaluation de l'efficacité ? - Analyse des patients avec facteur rhumatoïde négatif non concluante. -13 (3%) patients retirés de l'analyse ITT. Peu de données sur les causes de retrait (aveugle non respecté, erreur dans l'administration de médicament, données non vérifiables) - l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été comptabilisée comme EI

anti TNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale

EI : Effets indésirables

FR : facteur rhumatoïde

MTX : méthotrexate PI : placebo

RTX : rituximab

ACR 20, ACR 50, ACR 70 : American College of Rheumatology improvement criteria (déf. en annexe)

FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (déf. en annexe)

HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire disability index (déf. en annexe)

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Rituximab (Rituxan<sup>md</sup>)

### pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

#### ANNEXE 2. DÉFINITIONS

---

**ACR 20** : American College of Rheumatology 20% improvement criteria : Une réponse ACR 20 (American College of Rheumatology) signifie une réduction du nombre d'articulations gonflées et du nombre d'articulations douloureuses de 20% par rapport aux chiffres initiaux et qu'une amélioration d'au moins 20% est observée pour trois des cinq critères suivants: vitesse de sédimentation ou CRP, score de maladie évalué par le chercheur, douleur estimée par le patient et score HAQ (Health Assessment Questionnaire) qui est un questionnaire sur les capacités fonctionnelles. La réponse ACR numérale (ACR-N) est la somme des pourcentages les plus bas parmi les critères ACR. Cette valeur varie entre 0 et 100%.

**ACR 50** : voir ACR 20

**ACR 70** : voir ACR 20

**DAS** : Disease activity score : évaluation de 28 articulations pour gonflement ou sensibilité (EULAR : European League Against Rheumatism)

Le DAS est une mesure de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde et évalue le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, la vitesse de sédimentation et la sévérité de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique. Le score varie de 0 à 10: un score >5,1 signifie un taux d'activité élevé, un score <3,2 une activité faible et un score <1,6 une rémission.

Réponse modérée : score < 5,1 et une amélioration de 0,6-1,2

Bonne réponse : score < 3,2 et amélioration de > 1,2

« low disease activity » : score < 3,2

Rémission : score < 2,6

**Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale** (anti-TNF) : infliximab, adalimumab, étanercept

**DMARDs** : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs ou agents anti-rhumatismaux. Sont nommés ainsi, les médicaments indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde et qui, en plus de leur effet symptomatique favorable, réduisent l'activité de cette maladie.

(leflunomide, azathioprine, cyclosporine, chloroquine, hydroxychloroquine, sels d'or, sulfasalazine, penicillamine, methotrexate)

**Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F)** est un questionnaire qui fait partie intégrante du système de mesure appelé FACIT et constitué d'une compilation détaillée de questions qui mesure la qualité de vie en rapport avec l'état de santé chez les patients atteints de cancer ou d'autres maladies chroniques. Le FACIT-F est un autoquestionnaire bref (13 questions) facile à remplir et validé dans la PAR .

D. Cella, S. Yount, M. Sorensen, E. Chartash, N. Sengupta and J. Grober, Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* **32** (2005), pp. 811-819.

**HAQ** : Le HAQ mesure les difficultés à l'accomplissement des activités dans la vie quotidienne et est complété par le patient. Il comporte des questions portant sur huit sphères d'activité avec, pour chacune d'elles, quatre catégories de réponse de score 0 = "sans difficulté" à score 3 = "impossible" et des scores complémentaires selon la nécessité ou non d'utiliser des orthèses ou de personnes pour accomplir l'activité. Le total est divisé par huit et donne un score global situé entre 0 et 3 (le Functional Disability Index).