



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

RITUXIMAB (RITUXAN^{MD})

Analyse de l'utilisation et revue d'utilisation

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 9 février 2006

AVIS

Ce 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.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	5
1.1 Buts et Objectifs	5
1.2 Méthodologie	5
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION	6
2.1 Population	6
2.2 Statut « CD-20 »	6
2.3 Statut du patient à la fin de la collecte des données	7
SECTION 3. INDICATIONS	8
SECTION 4. DOSES ET NOMBRE DE CYCLES	9
4.1 Doses	9
4.2 Nombre de doses	9
SECTION 5. CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE	11
SECTION 6. REVUE D'UTILISATION	12
6.1 Revue de l'utilisation du Rituximab pour deux indications	12
6.1.1 Indication	12
6.1.2 Posologie	13
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES	15
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	17
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	18
ANNEXE 1. PROTOCOLE	19
ANNEXE 2. FEUILLE DE COLLECTE	21
ANNEXE 3. CRITÈRES POUR LA REVUE D'UTILISATION DU RITUXIMAB	22

RÉSUMÉ

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui a pour indication officielle au Canada le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant OU atteints d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, CD20 positif, en association avec un protocole de chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). L'indication pour le traitement de première ligne du LNH folliculaire de stade III et IV a été ajoutée à la monographie du rituximab une fois cette étude en cours.

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a revu la littérature concernant sa place dans la thérapie et rend disponible sur son site internet (www.pgtm.qc.ca) un document évaluant le rituximab en première ligne de traitement des lymphomes folliculaires. Suite à ces travaux et à l'observation faite dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHUs) que le rituximab était de plus en plus utilisé, la table des chefs de département de pharmacie des CHUs a donné le mandat au PGTM d'effectuer une analyse de l'utilisation du médicament. Ce travail constitue une première collaboration du genre entre les CHUs. Le PGTM en a donc aussi profité pour valider un processus de revue d'utilisation qui pourra servir pour des travaux subséquents.

Résumé des résultats : 444 dossiers de patients ayant reçu du rituximab entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2005 ont été revus. Cet exercice nous a permis d'identifier les caractéristiques de ces patients, les indications pour lesquelles le rituximab a été administré, les doses et le nombre de doses administrées ainsi que la chimiothérapie utilisée en concomitance.

La population recevant le rituximab dans les CHUs avait en moyenne 60 ans et a complété son traitement pendant la collecte de données. Les deux principales indications relevées dans les dossiers sont : LNH Grandes cellules diffus (en première ligne de traitement ou récidivant) (35,6%) et LNH Folliculaire type B (en première ligne de traitement, récidivant, réfractaire ou transformé) (29,1%). Il faut cependant noter une utilisation dans plusieurs autres indications telles que : la leucémie lymphoïde chronique, le « MALT », le purpura thrombocytopénique idiopathique, le lymphome du manteau et le lymphome de Burkitt. En pédiatrie le rituximab a été administré surtout pour des patients ayant des problèmes auto-immuns, post greffe de moëlle osseuse, réfractaires aux thérapies conventionnelles. Les collecteurs de données ont réussi, dans la grande majorité des cas, à retrouver pour les patients le résultat confirmant la présence de récepteurs CD 20, condition à l'utilisation du médicament pour les indications reconnues.

La dose recommandée de 375mg/m², pour les indications étudiées, a été respectée. L'évaluation du nombre de doses administrées pour deux indications (4 doses pour les LNH folliculaires réfractaires ou récidivants, 8 doses pour les LNH folliculaires en première ligne) a aussi été analysée. Environ la moitié des patients recevant le rituximab pour un LNH folliculaire récidivant/transformé ou réfractaire ont reçu plus de 4 doses. De plus, nous avons observé que la tendance est à l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante chez les patients recevant le rituximab lors d'une récidive ou d'une maladie réfractaire et que le CHOP (cyclophosphamide-adriamycine-vincristine-prednisone) et le CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone) sont les chimiothérapies les plus fréquemment utilisées.

Recommandation :

Révision de la littérature et statuer : - Sur le nombre de cycles et la chimiothérapie concomitante pour le LNH folliculaire réfractaire/récidivant.

- Adresser l'interruption précoce du rituximab pour les LNH folliculaires en traitement de première ligne
Évaluer les preuves scientifiques soutenant les indications « autres ».

Finalement, les CHUs devraient favoriser la réalisation de ces Analyses/Revue d'utilisation en collaboration, afin de documenter l'utilisation réelle de plusieurs médicaments dans leurs centres.

1.1 Buts et Objectifs

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation du rituximab dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHUs) du Québec. Les principaux objectifs consistaient à :

- ◆ décrire la population ayant reçu du rituximab
- ◆ comparer, pour deux indications, l'utilisation de ce médicament à des critères objectifs d'utilisation optimale.
- ◆ valider le processus d'analyse descriptive et de revue d'utilisation pour des études subséquentes.

1.2 Méthodologie

cf protocole en annexe

Population

Tous les patients ayant reçu une nouvelle prescription ou un renouvellement de prescription pour le rituximab. La collecte de données s'est effectuée, selon le CHU, par consultation des dossiers médicaux, du département de pharmacie et les rapports de laboratoire.

Période de collecte

Du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2005 inclusivement

(les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données mais qui avait été initié avant le 1^{er} avril 2004 étaient inclus, le collecteur de données devait s'assurer d'obtenir les informations pertinentes pour compléter le formulaire)

Collecte de données

Un formulaire électronique ou papier permettait de réunir l'information nécessaire. (cf annexe)

Analyse

Le fichier ACCESS contenant les informations saisies par chacun des CHUs a été analysé pour produire les informations incluses dans ce rapport. Les cas de non-conformité aux critères d'indication ont été revus par les responsables de l'étude dans les centres et doivent être analysés localement en regard du statut du médicament dans l'établissement par rapport aux critères utilisés par le PGTM.

Confidentialité

A noter que les informations transmises par chacun des CHUs au centre responsable de l'analyse étaient dénominalisées. (cf protocole en annexe)

Le rapport rendu public de cette étude ne contient que les données agglomérées des cinq CHUs. Chacun des CHUs a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.

Note

Pour alléger le texte qui suit, veuillez noter que les abréviations suivantes ont été utilisées pour les CHUs :

CHU SJ : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

CHUQ : Centre Hospitalier Universitaire de Québec

CHUS : Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke

CUSM : Centre Universitaire de Santé McGill

SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

2.1 Population

Pendant la période étudiée, 444 patients ont reçu du rituximab dans les cinq CHUs. À l'exception du CHU SJ, la moyenne d'âge dans les CHUs est sensiblement la même, soit autour de 60 ans.

2.2 Statut « CD-20 »

Le statut « CD-20 » a été vérifié chez les patients ayant les diagnostics suivants : Lymphome non-hodgkinien (LNH) folliculaire 1^{ère} ligne de traitement, LNH folliculaire récidivant, LNH à larges cellules diffus 1^{ère} ligne de traitement, LNH à larges cellules diffus récidivant et lymphome du manteau. Pour 89% de ces patients, il a été possible de retrouver la confirmation de la présence de récepteurs CD 20 (*i.e.* CD 20+).

Tableau 1 : Statut CD 20 des patients pour des indications sélectionnées (N=303)

Indication	Statut CD 20	Total
LNH Folliculaire type B 1 ^{ère} ligne	NSP	1
	Oui	31
LNH Folliculaire type B récidivant (ou transformé)	NSP	13
	Oui	79
	Non	2
LNH Folliculaire type B réfractaire	NSP	1
	Oui	2
LNH Larges cellules diffus 1 ^{ère} ligne	NSP	7
	Oui	121
	Non	2
LNH Larges cellules diffus récidivant	NSP	3
	Oui	24
	Non	1
Lymphome du manteau	NSP	1
	Oui	13
	Non	2

« Oui » : signifie qu'un rapport du statut CD 20 du patient a été trouvé et que celui-ci est positif (+).

« Non » : signifie qu'un rapport du statut CD 20 du patient a été trouvé et que celui-ci est négatif (-).

NSP : signifie que le statut CD 20 du patient n'a pu être déterminé lors de la collecte des données.

2.3 Statut du patient à la fin de la collecte des données

À la fin de la collecte le statut du patient a été déterminé. Ainsi le traitement pouvait : être terminé, être en cours (nombre de cycles incomplet) ou avoir été interrompu pour plusieurs raisons (qui ont été documentées). La majorité des patients étudiés ont complété leur traitement avec le rituximab pendant la collecte de données, 23,6% des traitements étaient toujours en cours et 12,2% avaient été interrompus avant d'avoir terminé le nombre de cycles prévu pour diverses raisons.

Tableau 2 : Statut du patient à la fin de la période de collecte de données (31 mars 2005) (N=444)

STATUT	TOTAL
Traitement complété	59,2% (263)
Traitement en cours	23,6% (105)
Non Disponible	0,5% (2)
Autres	4,5% (20)
TRAITEMENT INTERROMPU (RAISON) :	
Décès	3,4% (15)
Progression de la maladie	2,3% (10)
Retrait du patient	1,1% (5)
CD 20⁻	0,2% (1)
Arrêt pour effets indésirables	5,2% (23)

SECTION 3. INDICATIONS

Le tableau 3 présente la répartition des indications pour lesquelles le rituximab a été administré pendant la période étudiée. Les LNH à larges cellules diffus et les LNH folliculaires représentent la majorité des indications retrouvées dans les dossiers.

Tableau 3: Répartition des indications pour administration du rituximab (N=444)

RÉPARTITION EN % DES INDICATIONS LORS DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB	
INDICATION	TOTAL
LNH Larges cellules diffus 1 ^{ère} ligne	29,3% (130)
LNH Folliculaire type B récidivant (ou transformé)	21,2% (94)
Leucémie lymphoïde chronique (small cell lymphoma)	7,4% (33)
LNH Folliculaire type B 1 ^{ère} ligne	7,2% (32)
LNH Larges cellules diffus récidivant	6,3% (28)
“Mucosa-Associated lymph. tissue lymphoma” (MALT)	4,3% (19)
Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)	3,8% (17)
Lymphome du manteau	3,6% (16)
Lymphome de Burkitt	1,6% (7)
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	1,4% (6)
Anémie hémolytique	1,1% (5)
LNH Folliculaire type B réfractaire	0,7% (3)
Problèmes auto-immuns post-greffe de moëlle osseuse réfractaires aux thérapies conventionnelles.	0,7% (3)
Lymphome associé au VIH	0,5% (2)
Lymphome cérébral	0,2% (1)
Autre	10,8% (48)
Total	100% (444)

SECTION 4. DOSES ET NOMBRE DE CYCLES

4.1 Doses

La dose moyenne de rituximab administrée dans les CHUs pendant la période de collecte a été calculée et correspond à 666,42 mg (moyenne générale excluant les dossiers pédiatriques du CHU-SJ). Les dossiers qui correspondaient à une dose inférieure ou supérieure à la dose recommandée de rituximab pour les indications reconnues (375mg/m²) ont été revus localement par les CHUs concernés. Il faut noter que certains de ces dossiers concernaient l'utilisation du rituximab pour des indications autres où la dose visée pouvait être différente.

4.2 Nombre de doses

Tableau 4 : Nombre moyen de doses pour des indications sélectionnées

NOMBRE MOYEN DE DOSES* (NOMBRE DE DOSSIERS)	
INDICATIONS	
LNH Folliculaire type B 1ère ligne	5,7 (32)
LNH Folliculaire type B récidivant (ou transformé)	4,5 (94)
LNH Folliculaire type B réfractaire	5,7 (3)
LNH Grandes cellules diffus 1ère ligne	5,3 (130)
LNH Grandes cellules diffus récidivant	4,3 (28)
Lymphome du manteau	3,8 (16)
Total/CHU	4,9 (303)

* le nombre de doses a été calculé depuis le début du traitement si celui-ci a été initié avant la collecte des données

Tableau 5 : Nombre moyen de dose selon le statut du patient à la fin de la collecte des données

STATUT	NOMBRE MOYEN DE DOSES (NOMBRE DE DOSSIERS)
Décès	1,4 (13)
Effets indésirables	3,3 (22)
Retrait du patient	3,6 (5)
Traitement complété	5,6 (261)
Traitement en cours	3,5 (105)
Moyenne Nombre total de dossiers	4,8 (406)

Le nombre maximal de doses reconnu est de 8 (en traitement de première ligne du LNH de type B, folliculaire ou à larges cellules diffus). Pour 12 dossiers, un nombre de dose supérieur à 8 a été noté. Ces longs traitements peuvent s'expliquer notamment par un traitement en première ligne suivi d'un traitement pour une maladie réfractaire (séquence qui n'aurait pas été détectée par le collecteur de données) ou par la décision par le clinicien de tenter un traitement de maintenance (tendance documentée dans la littérature récente).

SECTION 5. CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE

Lors de l'élaboration de cette étude, la chimiothérapie à utiliser en concomitance avec le rituximab en première ligne de traitement du LNH folliculaire pour laquelle le niveau d'évidence était le plus élevé (étude randomisée) était le CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone). Pour la maladie réfractaire/récidivante, la recommandation était le rituximab en monothérapie. Depuis, il semble qu'une tendance à combiner une chimiothérapie et à augmenter le nombre de cycles soit privilégiée par les cliniciens. Le tableau 6 présente la chimiothérapie administrée pendant la majeure partie du traitement avec le rituximab pour des indications sélectionnées.

Tableau 6 : Chimiothérapie concomitante (N=258)

DIAGNOSTICS	CHIMIOTHÉRAPIE	% DOSSIERS
LNH Folliculaire type B 1^{ère} ligne	CHOP	44%
	CVP	50%
	Pas de chimiothérapie concomitante	6%
LNH Folliculaire type B récidivant (ou transformé)	CHOP	24%
	CVP	19%
	Fluda- cyclo	3%
	Fludara	1%
	FND	3%
	Autres	15%
	Pas de chimiothérapie concomitante	34%
LNH Folliculaire type B réfractaire	Pas de chimiothérapie concomitante	100%
LNH Grandes cellules diffus 1^{ère} ligne	CHOP	88%
	CVP	2%
	Autres	8%
	Pas de chimiothérapie concomitante	2%
LNH Grandes cellules diffus récidivant	CHOP	18%
	CVP	14%
	Fludara	4%
	Autres	50%
	Pas de chimiothérapie concomitante	14%
Lymphomes du manteau	CHOP	63%
	CVP	6%
	Fluda- cyclo	6%
	Autres	19%
	Pas de chimiothérapie concomitante	6%

Fludara : fludarabine

Fluda-cyclo : fludarabine - cyclophosphamide

FND : fludarabine – mitoxanthrone – dexaméthasone

CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone

6.1 Revue de l'utilisation du Rituximab pour deux indications

Il faut noter que les dossiers pédiatriques du CHU SJ, n'ont pas été analysés dans la partie Revue d'utilisation (RUM), les indications ne se prêtant pas à l'exercice. Les critères d'utilisation sont inclus à l'annexe 3 et ont été tirés, entre autres, de l'évaluation complète du rituximab dans le traitement de première ligne du LNH folliculaire publiée par le PGTM.

6.1.1 Indication

Les dossiers qui avaient pour indication « Lymphome non-Hodgkinien » de type B folliculaire ont été évalué par un critère d'indication :

- ◆ L'utilisation du rituximab lors de LNH de type B folliculaire réfractaire ou récidivant/transformé devait se retrouver chez des patients avec un statut CD 20 + prouvé et le médicament devait avoir été administré en monothérapie (pas de chimiothérapie concomitante)
- ◆ L'utilisation du rituximab lors de LNH de type folliculaire en traitement de première ligne devait se retrouver chez des patients avec un statut CD 20 + prouvé et le médicament devait avoir été administré en concomitante avec une chimiothérapie de type CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone).

LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DE TYPE B, <u>CD20 POSITIF</u>	
CRITÈRE 1.1	
FOLLICULAIRE, RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANT/TRANSFORMÉ, EN MONOTHÉRAPIE	
	% (NOMBRE)
Nombre de dossiers applicables :	(97)
Conforme	29%
Chimiothérapie concomitante non administrée et CD 20+	(28)
Non conforme	71% (69)
CD 20 –*	2% (2)
Chimiothérapie concomitante administrée	55 % (53)
Résultat CD 20 non disponible	14% (14)

* les dossiers non conformes pcq CD 20 – peuvent aussi concerner des patients qui auraient reçu de la chimiothérapie en concomitance.

LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DE TYPE B, CD20 POSITIF	
CRITÈRE 1.2	
FOLLICULAIRE, EN 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT, EN ASSOCIATION AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE	
CVP (CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE, PREDNISONE)	
	% (NOMBRE)
Nombre de dossiers applicables :	(32)
Conforme	47%
CVP administré en concomitance	(15)
Non conforme	53%
Chimiothérapie concomitante non administrée	6% (2)
Résultat CD 20 non disponible *	3% (1)
CHOP administré	44% (14)

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone

CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone

6.1.2 Posologie

Dose

Pour les deux indications une dose de 375mg/m² était recommandée.

Nombre de cycle

LNH folliculaire réfractaire ou récidivant/transformé : le critère prévoyait l'administration de 4 doses pour cette indication.

LNH folliculaire 1^{ère} ligne de traitement : le critère prévoyait l'administration de 8 doses pour cette indication.

2.1 LNH FOLLICULAIRE RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANT,	
2.1.1 DOSE 375MG/M² (± 50MG)	
	% (NOMBRE)
Nombre de dossiers applicables :	(97)
Conforme	98%
375mg/m ² (± 50mg)	(95)
Non conforme	2%
Dose > 375mg/m ² (± 50mg)	1%(1)
Dose < 375mg/m ² (± 50mg)	1% (1)

2.1 LNH folliculaire réfractaire ou récidivant, 2.1.2 Nombre de cycles = 4	
	% (NOMBRE)
Nombre de dossiers applicables	(77)
Conforme	40%
Nombre de cycles : 4	(31)
Non conforme	60%
Nombre de cycles > 4	45% (35)
Nombre de cycles < 4	14% (11)
Non-applicables	(20)

Les dossiers avec un nombre de cycles inférieur à 4 pour une des raisons suivantes ont été jugés « non applicables » : décès, retrait du patient, effet indésirable, traitement en cours, progression de la maladie

2.2 LNH FOLLICULAIRE 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT 2.2.1 DOSE 375MG/M² (± 50MG)	
	% (NOMBRE)
	TOTAL
Nombre de dossiers applicables	(32)
Conforme	100%
(375mg/m ² (± 50mg))	(32)

2.2 LNH FOLLICULAIRE 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT 2.2.2 NOMBRE DE CYCLES = 8	
	% (NOMBRE)
	TOTAL
Nombre de dossiers applicables	(19)
Conforme	37%
Nombre de cycles : 8	(7)
Non conforme	63%
Nombre de cycles > 8	5% (1)
Nombre de cycles < 8	58% (11)
Non-applicables	(13)

Les dossiers avec un nombre de cycles inférieur à 8 pour une des raisons suivantes ont été jugés « non applicables » : décès, retrait du patient, effet indésirable, traitement en cours, progression de la maladie.

SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation du rituximab dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHUs) du Québec. La collecte de données a porté sur 444 dossiers qui ont été revus pour documenter l'utilisation du rituximab.

Validation du processus : Cette première étude se révèle être une expérience positive, la collecte de données fut l'étape limitante pour plusieurs centres. La réalisation des prochaines études pourrait toutefois être freinée par un manque de disponibilité de la part des collecteurs de données. La gestion de la base de données, la mise-en-commun de l'information, la confidentialité et l'analyse informatique se sont réalisées de façon efficace.

Description de la population :

La population recevant le rituximab dans les CHUs avait en moyenne 60 ans, ce qui correspond à la population type souffrant d'un LNH. Environ 60% des traitements ont été complétés pendant la collecte de données, 24% avait des doses prévues après la fin de la collecte de données alors que 12% des patients ont interrompu leur traitement pour diverses raisons.

Les deux principales indications relevées dans les dossiers sont : LNH Larges cellules diffus (en première ligne de traitement ou récidivant) (35,6%) et LNH folliculaire type B (en première ligne de traitement, récidivant, réfractaire ou transformé) (29,1%). Il faut cependant noter une utilisation dans plusieurs autres indications telles que : la leucémie lymphoïde chronique, le « MALT », le purpura thrombocytopénique idiopathique, le lymphome du manteau et le lymphome de Burkitt. Certains de ces diagnostics représentent des lymphomes non-hodgkiniens de bas grades (selon la classification de l'OMS) et sont candidats à l'utilisation du rituximab. Plusieurs indications retrouvées dans cette étude reposent cependant sur des preuves scientifiques moins établies et mériteraient peut être un suivi.

En pédiatrie, le rituximab a été administré surtout pour des patients ayant des problèmes auto-immuns, post greffe de moëlle osseuse, réfractaires aux thérapies conventionnelles. Les collecteurs de données ont réussi, dans la grande majorité des cas, à retrouver le résultat confirmant la présence de récepteurs CD 20, condition à l'utilisation du médicament pour les indications reconnues.

Pour deux indications, l'utilisation du rituximab a été comparée à des critères objectifs d'utilisation. La majorité des dossiers évalués pour le LNH folliculaire réfractaire/récidivant se sont révélés ne pas être conforme au critère établi. En effet, la tendance observée dans les CHUs est à l'utilisation d'une chimiothérapie (surtout le CHOP ou le CVP) en concomitance avec le rituximab (53% des dossiers applicables). Ce régime posologique a fait l'objet de présentation dans certains congrès et de quelques publications mais pas d'études cliniques randomisées publiées.

L'arrivée récente sur le marché canadien de la radio-immunothérapie (ibritumomab et tositumomab) avec des indications de traitement pour ces patients risque d'affecter la façon et la fréquence (nombre de doses tentées) à laquelle les cliniciens auront recours au rituximab. De plus, il faut noter que l'administration de deux doses de rituximab fait partie des modalités d'administration de l'ibritumomab¹. Cette nouvelle façon d'utiliser le rituximab s'ajoute donc à la liste des indications reconnues pour ce médicament.

Pour l'utilisation du rituximab dans le LNH folliculaire en première ligne de traitement, l'application stricte du critère exigeant une chimiothérapie concomitante de type CVP a résulté en un taux de conformité d'environ 47%. L'inclusion de chimiothérapie de type CHOP comme chimiothérapie concomitante (pratique favorisée dans certains CHUs) fait grimper ce taux à 91%. Il faut noter que moins de 10% des dossiers de cette analyse pouvaient être évalués par ce critère.

Critère de dose : L'évaluation du critère de la dose pour les deux indications (LNH folliculaire réfractaire ou récidivant et en première ligne) a démontré un respect quasi parfait de la dose recommandée de 375 mg/m². Ce résultat était prévu mais l'exercice a permis de manipuler la base de données avec des informations provenant de plusieurs sites, d'effectuer des calculs et de les valider (calcul de surface corporelle, calcul avec marge d'erreur etc.)

Critère de nombre de doses L'évaluation du nombre de doses administrées pour deux indications (4 doses pour les LNH réfractaires ou récidivant, 8 doses pour les LNH en première ligne) a aussi été réalisée. Plus de la moitié des patients recevant le rituximab pour une maladie récidivante/transformée ou réfractaire ont reçu plus de 4 doses. Cette tendance semble avoir au moins deux explications : 1- les LNH transformés sont traités plus agressivement (jusqu'à 8 doses, observés dans plusieurs CHUs), 2- des patients ayant répondu au nombre de cycles prévu reçoivent un traitement d'entretien pour tenter de prolonger la réponse ou maintenir la rémission. . Cette observation s'inscrit peut-être dans la ligne de publications qui évoquent maintenant des traitements de maintenance comme une option chez certains patients répondant au rituximab²⁻⁴.

Dans le cas de l'utilisation du rituximab en première ligne de traitement du LNH folliculaire, peu de dossiers ont pu être analysés. Il faut cependant noter que la majorité des dossiers étaient non conformes en raison d'un nombre de doses inférieur à 8. Dans plusieurs dossiers, ce nombre de cycle inférieur à 8 avec un statut « complété » a été expliqué par une réponse clinique observée après 6 cycles et une décision d'interrompre le traitement.

Recommandation :

Révision de la littérature et statuer : - Sur le nombre de cycles et la chimiothérapie concomitante pour le LNH folliculaire réfractaire/récidivant.

- Adresser l'interruption précoce du rituximab pour les LNH folliculaires en traitement de première ligne

Évaluer les preuves scientifiques soutenant les indications « autres ».

Finalement, les CHUs devraient favoriser la réalisation de ces Analyses/Revue d'utilisation en collaboration, afin de documenter l'utilisation réelle de plusieurs médicaments dans leurs centres.

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Support Informatique

Nicolas Petit, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Titre du document :

Rituximab, analyse descriptive et revue d'utilisation

Version du :

9 février 2006

Approbation par le comité scientifique :

9 février 2006

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Monographie canadienne Zevalin^R
2. Cohen Y S-CP, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: a comprehensive review of its efficacy as primary treatment, treatment for relapsed disease, re-treatment and maintenance. *Haematologica* 2003;88(7):811-23.
3. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as First-Line and Maintenance Therapy for Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4261-7.
4. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy Versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma--A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-95.

ANNEXE 1

PROTOCOLE

1. But et objectifs

- ◆ Décrire l'utilisation du rituximab dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec.
- ◆ Réaliser une revue d'utilisation à partir de critères d'utilisation optimale.
- ◆ Valider le processus d'utilisation du logiciel ACCESS, de la fusion de plusieurs bases de données, de plusieurs mécanismes pour faciliter la saisie de données et la protection de la confidentialité.

2. Période de collecte

Repérer tous les dossiers de patients ayant reçu du rituximab entre le 1/04/2004 et le 31/03/2005 (inclusivement)

- ◆ Nouvelles ordonnances et renouvellements (en cours de traitement)
- ◆ Tous les patients sont étudiés (pas d'échantillonnage)
- ◆ Tous les pavillons de votre centre doivent être inclus

3. Collecte de données

3.1 Bases de données

- ◆ Un fichier ACCESS est joint à cet envoi pour la réalisation de cette étude. Le choix « Saisie des données » vous permet, sous la forme d'un formulaire (frmDémographique), d'entrer les données nécessaires à cette analyse
- ◆ Le choix « Visualiser et valider les données » vous permet de garder (lorsque imprimé) la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier hospitalier.
- ◆ Attribuez à chaque patient un numéro d'étude à 4 chiffres (première entrée dans le formulaire).
- ◆ CHUM : les numéros doivent commencer par 1 (ex : 1001, 1002)
- ◆ CUSM : les numéros doivent commencer par 2
- ◆ CHUS : les numéros doivent commencer par 3
- ◆ CHUQ : les numéros doivent commencer par 4
- ◆ CHSJ : les numéros doivent commencer par 5
- ◆ **Le numéro d'étude que vous avez attribué doit être unique, assurez-vous de ne pas utiliser le même numéro plus d'une fois.**
- ◆ Si la saisie de données se fait à l'extérieur de votre centre. Le tableau en annexe 3 peut être imprimé et vous permettre temporairement de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier. Lorsque la saisie est complétée, la production du rapport dans « Visualiser et valider les données » vous permettra d'y intégrer le numéro de dossier hospitalier.
- ◆ **DATE LIMITE POUR RETOURNER LES FICHIERS : 17 juin 2005**

3.2 Informations générales

- ◆ **IMPORTANT** : Si vous réalisez la saisie de données directement à l'écran, **il faut utiliser la souris pour passer au prochain champ** (l'utilisation du curseur semblera fonctionner, les valeurs s'afficheront sur la feuille de collecte mais n'apparaîtront pas dans le fichier de la base de données) il s'agit d'un problème avec le logiciel ACCESS qu'on ne peut contourner pour le moment.
- ◆ Le numéro d'étude est un numéro que vous attribuez au patient (**différent de son numéro de dossier hospitalier**). Vous devez conserver la correspondance entre les deux numéros pour analyse locale ultérieure. Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.
- ◆ les critères d'utilisation sont inclus à l'annexe 1 pour votre information

- ◆ **Collecte Papier** : les informations peuvent être recueillies à l'aide du formulaire papier (cf annexe 2) mais doivent être saisies dans la base de données avant d'être transmis au centre responsable de l'analyse.
- ◆ N.B. Photocopier le formulaire en annexe pour réaliser la collecte de données
- ◆ vous devez conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport)
- ◆ la base de données « Rituximab_XP_v1-2 » doit être complétée et retournée par courriel pour le 17 juin 2005
- ◆ **Ne pas modifier les choix dans les menus déroulants** (si votre réponse n'est pas disponible, sélectionner « autre » et documenter.
- ◆ **Ne pas changer le nom de la base de données, ne pas modifier la structure de la base de données, des tables, des formulaires ou requêtes.**

3.3 Précisions

- ◆ « **No d'étude** » : numéro que vous attribuez au patient
- ◆ **Date de naissance, décès, début du traitement** : AAAA/MM/JJ
- ◆ **Poids** : en kg (si vous entrez une fraction utiliser le point ex : 73.7 kg, Access va arrondir, attention virgule non acceptée) Max : 150 kg
- ◆ **Taille** en cm
- ◆ **Diagnostic** : sélectionner un diagnostic, si vous choisissez « autre » S.V.P. conserver une liste des diagnostics autres et nos des dossiers correspondants
- ◆ **CD20** :
 - Si vous répondez « **oui** » : documentation dans le dossier de la présence de récepteur CD 20 (i.e. CD20 +) (moelle et/ou ganglion)
 - Si vous répondez « **non** » : tests effectués pour CD20 et résultats négatifs
 - Si vous répondez « **NSP** » : pas d'évidence que les tests ont été effectués ou résultats non disponibles
- ◆ **Statut à la fin du traitement** : Sélectionner, documenter les raisons « autres », lorsque dernière dose donnée ou au 31/03/2005 :
 - **traitement complété** (normalement 4 ou 8 cycles)
Répondre « traitement complété » si le nombre de cycles est différent de 4 ou 8 (selon l'indication) et qu'il n'y a pas d'évidence que l'arrêt est causé par les raisons suivantes : décès, effets indésirables, CD 20 -, arrêt par le patient, progression de la maladie
 - traitement incomplet : **décès, effets indésirables, CD 20 -, arrêt par le patient, inefficace** i.e. **progression de la maladie**
 - traitement incomplet pcq se poursuit : **Traitement en cours**

Important de bien identifier, pour distinguer lorsque le patient n'a pas reçu le traitement complet et traitement en cours (débuté pendant la période de collecte mais pas terminé). S.V.P. Documenter les raisons « autres » pour consultation ultérieure.

- ◆ **Dose** : Dose en mg reçue par le patient
- ◆ Nombre de dose
Nombre de doses reçues par le patient en date du 31 mars 2005
- ◆ **Chimio concomitante** : S.V.P. identifier :
 - CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone
 - CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone
 - FND : fludarabine, mitoxanthrone, dexaméthasone
 - Bien faire la distinction entre traitement de fludarabine en monothérapie IV ou po ou avec autres agents :

ANNEXE 2
FEUILLE DE COLLECTE

1. No D'étude [_____]

2. CHU : [___] (1) CHUM (2) CUSM (3) CHUS (4) CHUQ (5) CHSJ

3. Date de naissance (AAAA/MM/JJ) [_ _ _ _ / _ _ / _ _]

4. Date du décès (AAAA/MM/JJ) [_ _ _ _ / _ _ / _ _]

5. Poids ___ kg

6. Taille ___ cm

7. Diagnostic [___]

- | | |
|--|--|
| (1) LNH Folliculaire type B 1 ^e ligne | (10) Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) |
| (2) LNH Folliculaire type B récidivant (ou transformé) | (11) Anémie hémolytique |
| (3) LNH Folliculaire type B réfractaire | (12) Syndrome lymphoprolifératif post-transplant. |
| (4) LNH Grandes cellules diffus 1 ^e ligne | (13) Probl. Auto-immuns post-GMO réfr. aux thérap. conv. |
| (5) LNH Grandes cellules diffus récidivant | (14) Lymphome associé au VIH |
| (6) Leucémie lymph. chronique, small cell lymph. | (15) SMD (syndrome myélodysplasique) |
| (7) Lymphome du manteau | (16) Lymphome cérébral |
| (8) Lymphome de Burkitt | (17) Non disponible |
| (9) Mucosa-Associated lymph. tissue lymph. (MALT) | (18) Autre, Préciser : |

Traitement avec Rituximab

8. Date début de traitement (AAAA/MM/JJ) [_ _ _ _ / _ _ / _ _]

9. Statut au 2005/03/31 : [___] (ou raison arrêt du rituximab)

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| (1) Décès (pendant traitement) | (5) CD 20 négatif |
| (2) Traitement complété | (6) Effets indésirables |
| (3) Progression de la maladie | (7) Traitement en cours |
| (4) Retrait du patient | (8) Autre |
| | (9) Non Disponible |

10. Dose [_____] mg

11. Nombre de dose [___]

12. Chimio concomitante [___]

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| (1) Pas de chimio concomitante | (5) Fludarabine po monothérapie |
| (2) CHOP | (6) Fludarabine – cyclophosphamide |
| (3) CVP | (7) FND |
| (4) Fludarabine IV monothérapie | (8) Autre, Préciser : |

13. CD 20 : [___] (1) - (2) + (3) NSP

REVUE D'UTILISATION

Tous les dossiers de patients ayant reçu du rituximab entre le 1/4/2004 et le 31/03/2005 qui ont un diagnostic de « Lymphome non Hodgkinien de type B folliculaire » font partie d'une RUM pour vérifier leurs conformités aux critères suivants :

1. INDICATION

1. Lymphome non Hodgkinien (LNH) de type B, CD20 positif

- 1.1 Folliculaire, réfractaire ou récidivant,
En monothérapie
- 1.2 Folliculaire, en 1^{ière} ligne de traitement,
En association avec la chimiothérapie CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

2. POSOLOGIE

2.1 LNH folliculaire réfractaire ou récidivant

- 2.1.1 Dose initiale: Rituximab : 375 mg/m²
- 2.1.2 Fréquence: 4 cycles

2.2 LNH folliculaire 1ère ligne de traitement

- 2.2.1 Dose initiale: Rituximab 375 mg/m²
- 2.2.2 Fréquence: 8 cycles