



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

REVUE DE L'UTILISATION II RITUXIMAB (RITUXAN^{MD})

RAPPORT PGTM

Analyse de l'utilisation et revue d'utilisation



AVIS

Ce document émet des recommandations au regard d'un médicament donné conformes aux 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 aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	6
1.1 Buts et Objectifs	6
1.2 Méthodologie	6
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION ADULTE	7
2.1 Population	7
2.2 Statut du patient à la fin de la collecte des données	7
SECTION 3. INDICATIONS - ADULTE	8
SECTION 4. UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LES DIVERSES INDICATIONS POUR ADULTES	9
4.1 Description de l'utilisation dans les lymphomes	9
4.2 Utilisation du rituximab dans les leucémies	11
4.2.1 Démographie et description des traitements	11
4.3 Description de l'utilisation dans les indications autres	12
4.3.1 Nombre de doses, posologie, durée de traitement et statut à la fin de la collecte des données	12
4.3.2 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »	13
4.3.3 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »	13
SECTION 5. UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU LYMPHOME CHEZ L'ADULTE	14
5.1 Description	14
5.2 Utilisation dans le traitement d'entretien d'un lymphome	14
5.3 Utilisation dans le traitement d'entretien de la leucémie lymphoïde chronique	16
5.4 Revue de l'utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien (LNH) de type B CD20 positif	17
5.4.1 Indication	17
5.4.2 Posologie	17
5.4.3 Schéma posologique	18
5.4.4 Durée du traitement	18
SECTION 6. UTILISATION DU RITUXIMAB EN PÉDIATRIE	19
6.1 Description des patients ayant reçu le rituximab	19
6.2 Suivi des patients ayant reçu le rituximab	20
6.2.1 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »	20
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES	21
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	25
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	26
ANNEXE 1. PROTOCOLE	27
ANNEXE 2. REVUE D'UTILISATION	30
ANNEXE 3. FORMULAIRE DE COLLECTE DE DONNÉES	31
ANNEXE 4. CORRESPONDANCE NO ÉTUDE – NO DE DOSSIER	34
ANNEXE 5. INFORMATIONS UTILES	35

RÉSUMÉ

Le rituximab est un anticorps monoclonal dont l'utilisation ne cesse d'augmenter. Plusieurs indications officielles se sont ajoutées depuis son homologation au Canada, et la littérature médicale ne cesse de rapporter des essais (rapports de cas, séries de cas) portant sur le traitement de plusieurs affections. Le rituximab est officiellement indiqué au Canada pour traiter les lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B récidivants ou réfractaires folliculaires ou de bas grade (CD-20 +), les LNH diffus à larges cellules CD-20 + en combinaison avec une chimiothérapie de type CHOP, dans le traitement de première intention de LNH à cellules B folliculaires de stade III/IV en combinaison avec une chimiothérapie de type CVP, dans le traitement d'entretien des LNH à cellules B folliculaires qui ont répondu à un traitement d'induction avec une chimiothérapie de type CHOP ou R-CHOP et dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide¹. Le rituximab est également indiqué en association avec le méthotrexate pour diminuer les signes et symptômes de l'arthrite rhumatoïde modérée à sévère chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou qui sont intolérants aux inhibiteurs de facteur de nécrose tumorale¹.

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a publié plusieurs documents concernant l'utilisation du rituximab dans certaines indications et a réalisé une revue d'utilisation et une analyse descriptive en 2005 (disponibles sur son site internet www.pgtm.qc.ca)²⁻⁵. À la suite de ces travaux et des observations faites dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) démontrant que le rituximab était de plus en plus utilisé, la table des chefs de départements de pharmacie des CHU a donné le mandat au PGTM d'effectuer une nouvelle analyse de l'utilisation du médicament.

Résumé des résultats :

Utilisation dans la population adulte

La population ayant reçu le rituximab avait un âge moyen de 62 ans et était constituée d'un nombre presque égal d'hommes (53 %) et de femmes. Pendant la période de collecte des données, on a constaté le décès d'environ 5 % des patients, 42 % des patients avaient toujours un traitement en cours avec le rituximab, 45 % ont terminé leur traitement et 6 % ont vu leur traitement interrompu.

Les LNH folliculaires de type B et les LNH diffus à larges cellules représentaient 62 % des indications retrouvées dans les données collectées, et 8,2 % des patients recevaient le rituximab pour traiter une leucémie lymphoïde chronique. Le reste de la population (30 % des patients) a reçu le rituximab pour des indications diverses.

Environ 45 % des patients souffrant d'un lymphome avait un statut « en cours de traitement » au 31 mars 2009. Il faut noter que 62 % de notre population ayant reçu un diagnostic de LNH folliculaire de type B ont entrepris/terminé un traitement d'entretien avec le rituximab pendant la durée de la collecte des données. Environ 12 % de l'utilisation du rituximab dans cette analyse était liée à une indication qui n'était ni un LNH ni une leucémie. Citons parmi les diverses indications retrouvées : la macroglobulinémie de Waldenstrom, les anémies hémolytiques et le purpura thrombocytopénique.

Revue d'utilisation – conformité aux critères

Le rituximab semble bien utilisé (dose, schéma posologique, durée de traitement) lorsqu'il est administré dans les cas de lymphome folliculaire, conformément à la description qu'en fait la littérature scientifique.

Environ 30 % (N = 251) de la population étudiée dans cette analyse a reçu le rituximab dans le cadre d'un traitement d'entretien. Le PGTM a cependant noté que, sur le plan de l'indication, la conformité des dossiers n'est que de 70 %. Plusieurs dossiers se sont révélés non conformes au critère d'indication, puisque le rituximab était utilisé pour le traitement d'entretien de LNH autres ou pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Utilisation pédiatrique

Le PGTM a étudié les dossiers de 41 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose de rituximab entre le 1^{er} avril 2008 et 31 mars 2009. L'indication la plus fréquemment retrouvée pour motiver l'utilisation du rituximab chez les enfants est le syndrome néphrotique (ou rechute de syndrome néphrotique), ou la glomérulosclérose segmentaire focale, suivi de l'anémie hémolytique et du LNH diffus à larges cellules.

La collecte a permis de noter quelques tendances dans l'utilisation du rituximab dans certaines indications, ce qui demanderait pour plusieurs d'entre elles une évaluation plus approfondie portant sur une plus longue période. Les CHU traitant des populations pédiatriques avec le rituximab pourraient convenir de partager leur expérience et d'évaluer la littérature médicale afin de mieux statuer sur l'utilité (efficacité ou non) de ce médicament pour cette population.

Recommandations :

Pour la population pédiatrique et adulte :

Les CHU devraient envisager de statuer sur la place du rituximab dans le traitement de plusieurs affections pour lesquelles le rituximab n'a pas d'indication officielle. La constitution d'un groupe d'experts (local ou PGTM) pourrait faciliter ce processus. De même, les comités de pharmacologie pourraient demander un compte-rendu de l'efficacité (ou non) aux cliniciens dans les indications rares ou non établies afin de permettre un meilleur suivi.

Pour le traitement d'entretien :

Statuer sur les indications acceptées pour le traitement d'entretien avec le rituximab. Réviser la littérature scientifique afin de clarifier la place du rituximab dans le traitement d'entretien des leucémies lymphoïdes chroniques et des LNH diffus à larges cellules.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et Objectifs

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

- ◆ Décrire la population qui a reçu le rituximab dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.
- ◆ Décrire les diverses indications pour lesquelles le rituximab est utilisé.
- ◆ Réaliser une revue d'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du LNH (lymphome folliculaire) à partir de critères d'utilisation optimale tirés de la publication du PGTM et d'une révision de la littérature médicale.
- ◆ Décrire l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien de la leucémie lymphoïde chronique.

1.2 Méthodologie

cf. protocole (annexes 1-5)

Population

Tous les patients ayant reçu une nouvelle ordonnance 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 des rapports de laboratoire.

Période de collecte

Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2009 inclusivement

(les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données mais qui avait été entrepris avant le 1^{er} avril 2008 étaient inclus dans l'étude, le collecteur de données devait s'assurer d'obtenir les informations pertinentes pour remplir le formulaire)

Collecte de données

Un formulaire électronique ou papier permettait de réunir l'information nécessaire. (cf. annexe 3)

Analyse

Le fichier Excel contenant les informations saisies par chacun des CHU 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

À noter que les informations transmises par chacun des CHU au centre responsable de l'analyse étaient anonymisées. (cf. protocole en annexe 1)

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des cinq CHU. Chacun des CHU 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 CHU :

- CHU SJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
- CHUM : Centre hospitalier de l'Université 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 ADULTE

2.1 Population

Tableau 1 : Description de la population adulte ayant reçu du rituximab dans un CHU entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009

	PGTM (N = 797)
Âge moyen (min-max)	61,9 ans (18,0-95,0)
Homme	53 % (n=423)
Femme	47 % (n=374)

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

Tableau 2 : Statut du patient adulte à la fin de la période de collecte de données (31 mars 2009)

STATUT	PGTM (N = 797)
Traitement en cours	42,0 % (n=335)
Traitement terminé	45,2 % (n=360)
Décès	4,8 % (n=38)
Traitement interrompu	6,3 % (n=50)
Non disponible	1,8 % (n=14)
RAISON INTERRUPTION DE TRAITEMENT	
	(N = 50)
Progression de la maladie/traitement inefficace	26,0 % (n=13)
Retrait du patient	6,0 % (n=3)
Non disponible	16,0 % (n=8)
Arrêt pour effets indésirables	34,0 % (n=17)
Autres	18,0 % (n=9)

Effets indésirables (PGTM) liés à l'interruption de l'administration du rituximab (le lien de causalité n'a pas été nécessairement prouvé pour tous les effets mentionnés) : grande asthénie, fièvre 39,3 °C et IVRS, nausées, ecchymoses multiples, insuffisance rénale légère, hypomagnésémie, hypogammaglobulinémie, neutropénie, forte réaction cutanée, serrement laryngé, picotements gorge et oreilles, fatigue, vomissements, diarrhée, pancytopénie prolongée, réaction allergique, fibrose pulmonaire, neutropénie fébrile.

Autres raisons d'interruption du traitement (PGTM) : traitement interrompu pour traiter un autre cancer, détérioration de l'état du patient, complications infectieuses (sepsis à E. Coli, aspergillose), insuffisance cardiaque, pas d'avantage à poursuivre la chimiothérapie, transfert du patient.

SECTION 3. INDICATIONS - ADULTE

Le tableau 3 présente la répartition des indications pour lesquelles le rituximab a été administré pendant la période étudiée.

Tableau 3 : Répartition des indications du rituximab pour les patients adultes

RÉPARTITION EN % DES INDICATIONS LORS DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB	
INDICATIONS	PGTM (N = 797)
LNH folliculaire type B	35,9 % (n=286)
LNH diffus à larges cellules (LDLCB)	25,8 % (n=206)
LNH folliculaire transformé	1,9 % (n=15)
Lymphome du M.A.L.T. (<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>)	0,8 % (n=6)
Lymphome de la zone marginale « <i>Marginal zone lymphoma</i> »	3,9 % (n=31)
Lymphome lymphoplasmocytoïde	1,5 % (n=12)
Lymphome du manteau	4,5 % (n=36)
Lymphome de Burkitt	0,8 % (n=6)
Lymphome associé au VIH	0,8 % (n=6)
LNH autre*	3,5 % (n=28)
Leucémie lymphoïde chronique	8,2 % (n=65)
Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI)	1,8 % (n=14)
SMD (syndrome myélodysplasique)	0,1 % (n=1)
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	0,1 % (n=1)
Maladie du greffon (<i>Graft vs Host disease</i> , GVHD)	0,3 % (n=2)
Myasthénie grave	0,1 % (n=1)
Granulomatose de Wegener	0,3 % (n=2)
Arthrite rhumatoïde	0,4 % (n=3)
Traitement du lupus ou de ses complications	0,5 % (n=4)
Macroglobulinémie de Waldenstrom	2,5 % (n=20)
Anémie hémolytique	1,5 % (n=12)
Maladie des agglutinines froides/gammopathie	0,4 % (n=3)
Déficit en facteur VIII	0,3 % (n=2)
Autre**	4,4 % (n=35)

***Description des « LNH autres »** (PGTM) : Lymphome diffus à larges cellules transformé, Leucémie lymphoïde réfractaire transformé en LNH à petites cellules, LNH indolent, Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire à petites cellules B, LNH lympho-plasmocytaire + gammopathie IgM kappa, lymphome malin non hodgkinien de type lymphoplasmocytaire B en grande partie diffus partiellement nodulaire type folliculaire B, lymphome angio-immunoblastique à petites cellules B, Lymphome malin non hodgkinien à cellules B intravasculaires, lymphoblastique de phénotype B, à prédominance lymphocytaire nodulaire, Lymphome à grande cellule (primaire médiastin), *Small Lymphocytic Lymphoma*, Lymphome folliculaire central + Lymphome diffus à large cellule, LLC indolent-LNH, Composite lymphome à cellule B + lymphome cellule T + désordre lymphoprolifératif, leucémie-lymphome lymphoblastique aigu à cellule B, MALT transformé DLBCL, Lymphome à petites cellules, LLC transformé en DLBCL, LNH folliculaire mixte, lymphome post-immunosuppression, lymphome angio-immunoblastique, syndrome lymphoprolifératif atypique, lymphome diffus mixte.

** se référer à la section 4.3 pour une description des autres indications.

SECTION 4. UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LES DIVERSES INDICATIONS POUR ADULTES

4.1 Description de l'utilisation dans les lymphomes

Le tableau qui suit décrit les traitements reçus par les patients inclus dans cette analyse, ayant reçu un diagnostic de lymphome. Un patient peut avoir été pris en compte plus d'une fois selon les intentions de traitements reçus.

Tableau 4 : Description des traitements reçus par les patients adultes au PGTM pour les indications de lymphomes

INDICATIONS	RÉPARTITION EN % (N=632)												Traitement avec ibratumomab ou tositumomab Reçu
	Traitement de 1 ^{ère} intention (induction)		Traitement de 2 ^{ème} intention (récidive ou réfractaire)		Traitement de 3 ^{ème} intention (récidive ou réfractaire)		Traitement de 4 ^{ème} , 5 ^{ème} intention (plus de 3 traitements)		Traitement d'entretien		Traitement après entretien		
	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	
LNH Folliculaire type B (n=286)	100 % (n=286)	88 % (n=251)	25 % (n=72)	78 % (n=56)	10 % (n=29)	79 % (n=23)	6 % (n=17)	76 % (n=13)	62 % (n=176)	100 % (n=176)	2 % (n=7)	86 % (n=6)	3 % (n=8)
LNH diffus à larges cellules (n=206)	100 % (n=206)	91 % (n=188)	22 % (n=46)	76 % (n=35)	6 % (n=12)	75 % (n=9)	3 % (n=6)	67 % (n=4)	7 % (n=15)	100 % (n=15)	0,5 % (n=1)	100 % (n=1)	2 % (n=5)
LNH folliculaire transformé (n=15)	100 % (n=15)	100 % (n=15)	40 % (n=6)	100 % (n=6)	7 % (n=1)	100 % (n=1)	7 % (n=1)	100 % (n=1)	33 % (n=5)	100 % (n=5)	13 % (n=2)	100 % (n=2)	13 % (n=2)
Lymphome du M.A.L.T. (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (n=6)	100 % (n=6)	100 % (n=6)	33 % (n=2)	100 % (n=2)					33 % (n=2)	100 % (n=2)			
« Marginal zone lymphoma » (n=31)	100 % (n=31)	94 % (n=29)	39 % (n=12)	92 % (n=11)	10 % (n=3)	67 % (n=2)	6 % (n=2)	100 % (n=2)	39 % (n=12)	100 % (n=12)			
Lymphome lymphoplasmocytoïde (n=12)	100 % (n=12)	92 % (n=11)	42 % (n=5)	60 % (n=3)	8 % (n=1)	0 % (n=0)	8 % (n=1)	100 % (n=1)					
Lymphome du manteau (n=36)	100 % (n=36)	100 % (n=36)	36 % (n=13)	85 % (n=11)	11 % (n=4)	75 % (n=3)	6 % (n=2)	50 % (n=1)	22 % (n=8)	100 % (n=8)			
Lymphome de Burkitt (n=6)	100 % (n=6)	67 % (n=4)	50 % (n=3)	33 % (n=1)	17 % (n=1)	100 % (n=1)			33 % (n=2)	100 % (n=2)			
Lymphome associé au VIH (n=6)	100 % (n=6)	100 % (n=6)	17 % (n=1)	100 % (n=1)									
LNH autre (n=28)	100 % (n=28)	86 % (n=24)	39 % (n=11)	64 % (n=7)	18 % (n=5)	100 % (n=5)	11 % (n=3)	100 % (n=3)	43 % (n=12)	100 % (n=12)	7 % (n=2)	100 % (n=2)	

Tableau 5 : Statut des patients adultes ayant reçu le rituximab pour le traitement d'un lymphome à la fin de la collecte de données*

STATUT	PGTM (N=632)
Décès	5 % (n=31)
Traitement terminé	43 % (n=269)
Traitement en cours	45 % (n=283)
Non disponible	1 % (n=9)
Interruption du traitement	6 % (n=40)
RAISONS INTERRUPTION DU TRAITEMENT	
	(N=40)
Effets indésirables	40 % (n=16)
Retrait du patient	5 % (n=2)
Progression de la maladie/ traitement inefficace	25 % (n=10)
Non disponible	13 % (n=5)
Autre*	18 % (n=7)

* Autres raisons d'interruption (PGTM) : transfert à un autre centre, complication infectieuse

4.2 Utilisation du rituximab dans les leucémies

Il faut noter que, dans cette analyse, le rituximab n'a pas été utilisé pour traiter des patients ayant une leucémie prélymphocitaire ou une leucémie myéloïde chronique.

4.2.1 Démographie et description des traitements

Au PGTM, l'âge moyen des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) était de 67 ans (34-83) et 75 % étaient des hommes.

Tableau 6 : Statut des patients adultes ayant reçu le rituximab pour le traitement d'une leucémie lymphoïde chronique à la fin de la collecte de données

STATUT	PGTM (N=65)
Décès	3 % (n=2)
Traitement terminé	40 % (n=26)
Traitement en cours	48 % (n=31)
Non disponible	3 % (n=2)
Interruption du traitement	6 % (n=4)
RAISONS INTERRUPTION DU TRAITEMENT	
	(N=4)
Progression de la maladie/ traitement inefficace	25 % (n=1)
Non disponible	50 % (n=2)
Autre*	25 % (n=1)

Autre (PGTM) : traitement interrompu pour traiter un autre cancer.

4.3 Description de l'utilisation dans les indications autres

L'étude sur une période d'une année de tous les patients ayant reçu du rituximab a permis de découvrir plusieurs indications autres que le lymphome non hodgkinien.

4.3.1 Nombre de doses, posologie, durée de traitement et statut à la fin de la collecte des données

Tableau 7 : Description des traitements au rituximab administrés aux patients adultes dans les indications « autres » au PGTM*

INDICATIONS (N=100)			
	Nombre moyen de doses*	Dose moyenne (mg)	Écart entre première dose et dernière dose inscrite (jours)*
Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI) (n=14)	8,6	638 mg	583
SMD (syndrome myélodysplasique) (n=1)	1,0	720 mg	-
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (n=1)	8,0	675 mg	145
Maladie du greffon (Graft vs Host disease, GVHD) (n=2)	4,0	602 mg	24
Myasthénie grave (n=1)	5,0	570 mg	77
Granulomatose de Wegener (n=2)	2,5	750 mg	44
Arthrite rhumatoïde (n=3)	5,3	913 mg	445
Traitement du lupus ou de ses complications (n=4)	3,0	845 mg	59
Macroglobulinémie de Waldenstrom (n=20)	5,1	653 mg	187
Anémie hémolytique (n=12)	3,8	644 mg	52
Maladie des agglutinines froides/gammapathie (n=3)	4,7	658 mg	114
Déficit en facteur VIII (n=2)	4,0	748 mg	21
Autre** (n=35)	4,6	680 mg	149

* au 31 mars 2009

****Indication « Autre »** (PGTM) : Lymphome malin hodgkinien type scléronodulaire (3), Leucémie lymphoïde aiguë, Récidive lymphome, Lymphome hodgkinien, Lymphome à cellules T, Vasculite anticorps antineutrophile cytoplasmique périphérique (P-ANCA), Myélome multiple, Vasculite cérébrale, Néphropathie virale (post-transplantation), Vasculite, Transplantation hépatique, Glomérulonéphrite/rejet post-transplantation rénale, Pemphigoid gestationis, Rejet aigu transplantation rénale (3), Rejet chronique transplantation rénale AB médiée (3), Rejet transplantation cardiaque, Syndrome de Sjogren (non auto-immune), Syndrome DiGeorge avec symptômes inflammatoires vasculitiques, Glomérulonéphrite membraneuse (2), Cryoglobulinémie sur hépatite C, Leucémie myéloïde aiguë, Neutropénie chronique sévère immune, Purpura thrombocytopénique thrombotique et syndrome hémolytique urémique, Cryoglobulinémie, Granulomatose (non Wegener), Pemphigus vulgaire.

4.3.2 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »

Tableau 8 : Statut du patient adulte (indication « autres ») à la fin de la collecte de données

STATUT	PGTM (N=100)
Décès	5 % (n=5)
Traitement terminé	65 % (n=65)
Traitement en cours	21 % (n=21)
Non disponible	3 % (n=3)
Interruption du traitement	6 % (n=6)
RAISONS DES INTERRUPTIONS DU TRAITEMENT (N=6)	
Progression de la maladie/ traitement inefficace	33 % (n=2)
Retrait du patient	17 % (n=1)
Effets indésirables	17 % (n=1)
Non disponible	17 % (n=1)
Autre	17 % (n=1)

4.3.3 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »

Le PGTM a tenté de faire un suivi quant aux indicateurs cliniques afin de déterminer si l'utilisation du rituximab dans les indications « autres » avait procuré certains bienfaits aux patients. Treize (13) indications étaient déjà prévues dans le formulaire de collecte de données (indications 15 à 27). À celles-ci se sont rajoutées plus d'une vingtaine d'autres indications (nouvelles ou variantes d'indications déjà présentes). Pour chacune de ces indications, les indicateurs servant à évaluer la réponse ou l'absence de réponse au rituximab étaient passablement différents, et dans plusieurs cas impossibles à évaluer (réponse sur le long terme, non inscrite dans le dossier du patient, difficulté d'attribuer au rituximab la progression, la régression, la stabilisation ou l'amélioration de l'état du patient) surtout dans le cadre d'une collecte de données rétrospective. Le résultat PGTM de la collecte des données relatives au suivi des patients ayant reçu le rituximab pour les indications autres que les lymphomes n'a pas été inclus dans cette section. Chacun des responsables de la collecte de données dans les CHU a en sa possession les données relatives aux patients de son centre.

SECTION 5. UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU LYMPHOME CHEZ L'ADULTE

Il faut noter que les dossiers pédiatriques du CHUQ, du CHU SJ et du CUSM (site pédiatrique Hôpital de Montréal pour enfants), n'ont pas été analysés dans la partie Revue d'utilisation (RUM), l'indication pour la revue d'utilisation ne se prêtant pas à l'exercice pour le milieu pédiatrique. (le CHUS n'avait pas de dossiers pédiatriques et le CHUM n'a pas de population pédiatrique).

5.1 Description

Tableau 9 : Diagnostic du patient ayant un lymphome lors du début du traitement d'entretien

DIAGNOSTIC DU PATIENT LORS DU DÉBUT DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN	
DIAGNOSTIC	PGTM (N=232)
LNH folliculaire type B	76 % (n=176)
LNH diffus à larges cellules (DLBCL)	6 % (n=15)
LNH folliculaire transformé	2 % (n=5)
« Marginal zone lymphoma »	5 % (n=12)
Lymphome du manteau	3 % (n=8)
LNH autre	5 % (n=12)
Lymphome du MALT	0,5 % (n=2)
Lymphome lymphoplasmocytoïde	0,5 % (n=1)
Lymphome de Burkitt	0,5 % (n=1)

5.2 Utilisation dans le traitement d'entretien d'un lymphome

Le délai moyen entre la dernière induction et le début du traitement d'entretien au PGTM est de 167 jours (14-2824). Au PGTM, 94 % des patients avaient reçu de la chimiothérapie accompagnée de rituximab avant le début de leur traitement d'entretien.

Tableau 10 : Description de la chimiothérapie ayant précédé le traitement d'entretien

CHIMIOTHÉRAPIE AYANT PRÉCÉDÉ LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN	
	PGTM (N=232)
CHOP	0,5 % (n=1)
R-CHOP	19 % (n=45)
CVP	1 % (n=2)
R-CVP	53 % (n=122)
Fludarabine IV en monothérapie	0,5 % (n=1)
R-Fludarabine IV	1 % (n=2)
R-Fludarabine po	0,5 % (n=1)
R-Fludarabine – cyclophosphamide	2 % (n=4)
Rituximab seul	9 % (n=22)
R-ESHAP	2 % (n=4)
Autre	10 % (n=23)
R-MINE	2 % (n=4)
Non disponible	0,5 % (n=1)

* R - : la chimiothérapie comprenait des perfusions de rituximab

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

ESHAP : etoposide (VP-16), méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine

MINE : Mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide

Tableau 11 : Raison du début d'un traitement d'entretien au rituximab

UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU LYMPHOME	
ENTRETIEN AVEC RITUXIMAB ENTREPRIS APRÈS :	PGTM (N=232)
Une récurrence de la maladie	5 % (n=11)
En raison d'une maladie réfractaire	5 % (n=12)
Ni récurrence ni réfractaire, en suivi de l'induction	88 % (n=203)
Raison non disponible / NSP	3 % (n=6)

Tableau 12 : Posologie utilisée dans le traitement d'entretien au rituximab

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE UTILISÉ	
	PGTM (N=232)
4 doses 1 fois par semaine tous les 6 mois	1 % (n=3)
1 dose tous les 2 mois	1 % (n=2)
1 dose tous les 3 mois	97 % (n=224)
autre	3 % (n=3)

Tableau 13 : Vitesse d'administration du rituximab

VITESSE D'ADMINISTRATION DU RITUXIMAB	
	PGTM (N=232)
50-100 mg/h puis augmentation q 30 min ad 400 mg/h (toutes les doses)	31 % (n=72)
En perfusion « accélérée » c.-à-d. en 90 min (toutes les doses)	30 % (n=69)
50-100 mg/h puis augmentation q 30 min ad 400 mg/h en perfusion « accélérée »	39 % (n=90)
Non disponible	0,5 % (n=1)

5.3 Utilisation dans le traitement d'entretien de la leucémie lymphoïde chronique

Le PGTM a noté que 14 patients, ayant reçu un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC), ont reçu le rituximab en traitement d'entretien de leur maladie. Au PGTM, la durée moyenne du traitement d'entretien avec le rituximab pour une LLC (au 31 mars 2009) était de 239 jours (1-974). Le nombre moyen de doses de rituximab administrées est de 4,2 (1-11).

Tableau 14 : Description des traitements d'entretien au rituximab reçus par la population adulte ayant une leucémie lymphoïde chronique dans un CHU entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009

	PGTM (N=14)
1 dose tous les 3 mois	57 % (n=8)
4 doses 1 fois par semaine tous les 6 mois	14 % (n=2)
1 dose tous les 2 mois	7 % (n=1)
1 dose tous les mois	21 % (n=3)

Tableau 15 : Description du traitement d'entretien au rituximab des patients adultes ayant reçu un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique

Fréquence d'administration	NOMBRE MOYEN DE DOSES REÇUES
	PGTM (N=14)
1 dose par mois	4,7 doses (n=3)
1 dose tous les 2 mois	3,0 doses (n=1)
1 dose tous les 3 mois	4,4 doses (n=8)
1 dose par semaine pendant 4 semaines tous les 6 mois	3,5 doses (n=2)

Tableau 16 : Statut des patients adultes ayant reçu le rituximab pour le traitement d'entretien de la leucémie lymphoïde chronique

STATUT	PGTM (N=14)
Traitement terminé	20 % (n=3)
Traitement en cours	66 % (n=10)
Interruption du traitement	13 % (n=1)
Raisons de l'interruption du traitement	
	(n=1)
Traitement inefficace/ progression de la maladie	100 % (n=1)

5.4 Revue de l'utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien (LNH) de type B CD20 positif

Les critères d'utilisation sont inclus à l'annexe 2 et ont été tirés de la publication du PGTM sur ce sujet².

5.4.1 Indication

Les dossiers des patients qui ont reçu le rituximab en traitement d'entretien ont été évalués par un critère d'indication :

L'indication répondant à ce critère était la suivante :

- ◆ L'utilisation du rituximab en monothérapie lors de LNH de type B folliculaire réfractaire ou récidivant/transformé après un traitement d'induction

Tableau 17 Critère d'indication

LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DE TYPE B, <u>CD20 POSITIF</u> FOLLICULAIRE EN MONOTHÉRAPIE APRÈS UNE INDUCTION	
	PGTM
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable :	246
Conformes	176 (72 %)
Non conformes	(28 %)
LNH « non folliculaire »	56
Leucémies lymphoïdes chroniques	14
LNH « non folliculaire » et chimiothérapie concomitante administrée	
LNH folliculaire mais chimiothérapie concomitante administrée	

5.4.2 Posologie

Dose

Seuls les dossiers mentionnant une indication pour un LNH folliculaire ont été évalués selon ce critère.

Une dose de 375 mg/m² était recommandée.

Tableau 18 Critère de dose

DOSE TRAITEMENT DE MAINTIEN DOSE	
	PGTM
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable :	176
Conformes	176 (100 %)
375 mg/m ² (± 50mg)	
Non conformes	0
Dose > 375 mg/m ² (± 50mg)	
Dose < 375 mg/m ² (± 50mg)	

5.4.3 Schéma posologique

Schémas posologiques

Seuls les dossiers comportant une indication pour un LNH folliculaire ont été évalués selon ce critère.

Les schémas posologiques suivants étaient acceptés

Fréquence

1 perfusion par semaine X 4 semaines tous les 6 mois

Ou

1 perfusion tous les 3 mois

Ou

1 perfusion tous les 2 mois

Tableau 19 Critère du schéma posologique

TRAITEMENT DE MAINTIEN		
FRÉQUENCE		
		<i>PGTM</i>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable :		176
Conformes		175 (99 %)
Non conformes Fréquence différente de celles proposées		1

5.4.4 Durée du traitement

La durée maximale de traitement recommandée dans la littérature médicale est de deux ans et est basée sur la durée mentionnée par des études cliniques publiées². Les patients PGTM ayant une mention de traitement « terminé » relative à l'administration de rituximab en traitement de maintien ont reçu ce produit pendant en moyenne 576 jours.

Tableau 20 Critère durée de traitement

LNH FOLLICULAIRE TRAITEMENT DE MAINTIEN		
Durée du traitement		
		<i>PGTM</i>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable		52
Nombre de dossiers non applicables Traitement en cours et < 2 ans		124
Conformes		87 %
Traitement terminé et ≤ 2 ans		40
Traitement interrompu et durée ≤ 2 ans		5
Non conformes		13 %
Traitement en cours et durée de traitement ≥ 2 ans		4
Traitement terminé et durée de traitement > 2 ans		3
Traitement interrompu et durée de traitement > 2 ans		0

SECTION 6. UTILISATION DU RITUXIMAB EN PÉDIATRIE

6.1 Description des patients ayant reçu le rituximab

Les patients pédiatriques (patients du CHU SJ, du site pédiatrique du CUSM et les patients < 18 ans du CHUQ) identifiés pendant la collecte de données et ayant reçu au moins une dose de rituximab sont décrits dans cette section.

Tableau 21 : Répartition des indications du rituximab

RÉPARTITION EN % DES INDICATIONS LORS DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB	
INDICATIONS	PGTM (N=41)
LNH diffus à larges cellules (DLBCL)	10 % (n=4)
Lymphome de Burkitt	2 % (n=1)
Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI)	5 % (n=2)
Maladie du greffon (Graft vs Host disease, GVHD)	5 % (n=2)
Myasthénie grave	5 % (n=2)
Granulomatose de Wegener	2 % (n=1)
Arthrite rhumatoïde	2 % (n=1)
Traitement du lupus ou de ses complications	7 % (n=3)
Anémie hémolytique	12 % (n=5)
Syndrome néphrotique/rechute/FSGS	27 % (n=11)
Autre	22 % (n=9)

Description des indications « autres » : syndrome d'hyperhémolyse sur anémie falciforme, coagulation intravasculaire disséminée (CVID) avec granulomatose pulmonaire et cérébrale, entéropathie auto-immune avec déficit immunitaire indéterminé, entéropathie exsudative, thrombocytopénie immune, néphropathie membraneuse, prévention de réjection humorale post-transplantation rénale, Purpura thrombocytopénique idiopathique et syndrome de DiGeorge, Rejet chronique d'un greffon rénal.

FSGS « *Focal segmental glomerulosclerosis* » : glomérulosclérose segmentaire focale

Le tableau qui suit décrit les traitements reçus par les patients pédiatriques inclus dans cette analyse ayant reçu un diagnostic de lymphome. Un patient peut avoir été pris en compte plus d'une fois selon les intentions de traitements reçus.

Tableau 22 : Description des traitements reçus par les patients au PGTM pour les lymphomes et les LNH

INDICATIONS	Traitement de 1 ^{ère} intention (induction)		Traitement de 2 ^{ème} intention (récidive ou réfractaire)		Traitement de 3 ^{ème} intention Et + (récidive ou réfractaire)	Traitement d'entretien	
	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Reçu	Avec Rituximab
LNH diffus à larges cellules (n=4)	100 % (n=4)	50 % (n=2)	75 % (n=3)	67 % (n=2)		50 % (n=2)	50 % (n=1)
Lymphome de Burkitt (n=1)	100 % (n=1)	100 % (n=1)					

Tableau 23 : Description des traitements au rituximab administrés aux patients pédiatriques au PGTM*

INDICATIONS	Nombre moyen de doses*	Dose moyenne (mg)	Durée moyenne du traitement (jours)
Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI) (n=2)	6	438 mg	247 jours
Maladie du greffon (Graft vs Host disease, GVHD) (n=2)	5	580 mg	199 jours
Myasthénie grave (n=2)	3	689 mg	16 jours
Granulomatose de Wegener (n=1)	3	270 mg	12 jours
Arthrite rhumatoïde (n=1)	4	700 mg	22 jours
Traitement du lupus ou de ses complications (n=3)	5	455 mg	513 jours
Anémie hémolytique (n=5)	5	450 mg	245 jours
Syndrome néphrotique/rechute (n=11)	4	501 mg	274 jours
Autre (n=9)	3	497 mg	237 jours

* le nombre de doses a été calculé depuis le début du traitement jusqu'au 31 mars 2009

6.2 Suivi des patients ayant reçu le rituximab

Tableau 24 : Statut des patients pédiatriques à la fin de la collecte de données

STATUT	PGTM (N=41)
Décès	5 % (n=2)
Traitement terminé	73 % (n=30)
Traitement en cours	10 % (n=4)
Non disponible	5 % (n=2)
Interruption du traitement	7 % (n=3)
RAISONS INTERRUPTION DU TRAITEMENT	
	(N=3)
Progression de la maladie	67 % (n=2)
Autre*	33 % (n=1)

*Autre : diagnostic révisé

6.2.1 Suivi des patients ayant reçu le rituximab dans les indications « autres »

Le PGTM a tenté de faire un suivi quant aux indicateurs cliniques afin de déterminer si l'utilisation du rituximab dans les indications « autres » avait procuré certains bienfaits aux patients. Treize (13) indications étaient déjà prévues dans le formulaire de collecte de données (indications 15 à 27). À celles-ci se sont rajoutées plus d'une vingtaine d'autres (nouvelles ou variantes d'indications déjà présentes). Pour chacune de ces indications, les indicateurs servant à évaluer la réponse ou l'absence de réponse au rituximab étaient passablement différents, et dans plusieurs cas impossibles à évaluer (réponse sur long terme, non mentionnée dans le dossier du patient, difficulté d'attribuer au rituximab la progression, la régression, la stabilisation ou l'amélioration de l'état du patient) surtout dans le cadre d'une collecte de données rétrospective. Le résultat PGTM de la collecte des données relatives au suivi des patients ayant reçu le rituximab pour les indications autres que les lymphomes n'a pas été inclus dans cette section. Chacun des responsables de la collecte de données dans les CHU a en sa possession les données relatives aux patients de son centre.

SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Le rituximab est le médicament représentant la plus grande dépense pour les quatre CHU accueillant des adultes du Québec. En 2008-2009, les CHU ont dépensé plus de 10 millions de dollars en rituximab, ce qui représente 9,5 % du budget des médicaments de ces centres. De plus, durant les dernières années, on note une croissance constante des dépenses liées à son utilisation. Les cliniciens ont remarqué également un élargissement des indications d'utilisation du rituximab dans leur centre. Rappelons que les indications officielles de Santé Canada sont le traitement des LNH folliculaires ou de faible degré de différenciation ou récidivant, le traitement des LNH diffus à larges cellules, pour l'induction des LNH folliculaires de stade III/IV (en combinaison avec la chimiothérapie) et pour le traitement d'entretien (en monothérapie) des LNH folliculaires, pour le traitement initial (en combinaison avec la fludarabine et la cyclophosphamide) des leucémies lymphoïdes chroniques et pour le traitement (en combinaison avec le méthotrexate) de l'arthrite rhumatoïde¹. Notons aussi que le rituximab ne possède pas d'indication pédiatrique dans sa monographie. Le rituximab fait partie de la liste des médicaments d'exception pour les établissements de santé de la Régie d'assurance maladie du Québec. Les indications pour lesquelles on accepte le remboursement sont les suivantes : le traitement des LNH de type B CD20 positif, folliculaires ou de faible degré, réfractaire ou récidivant; le traitement d'entretien des LNH folliculaires ayant répondu à un traitement d'induction (pour une période maximale de 2 ans) et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate⁶.

Les CHU ont exprimé le souhait de réaliser une analyse de la situation et d'effectuer une revue de la qualité de l'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du LNH par le truchement du PGTM. Ce projet avait donc pour but d'étudier l'utilisation du rituximab dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009. La collecte de données a porté sur 797 dossiers adultes et 41 dossiers pédiatriques. La collecte de données comprenait l'indication de traitement, la description détaillée de l'utilisation du rituximab (historique de traitement, dose, posologie, coadministration de chimiothérapie) et suivi des résultats (« efficacité ») pour certaines indications. Tous les dossiers ont été analysés. Les CHU ont identifié, par le système de la pharmacie, les patients ayant reçu au moins une dose de rituximab pendant la période sélectionnée. Des informations ont également été recueillies dans le dossier médical du patient et dans les systèmes informatisés des laboratoires. Ce projet a aussi permis de mettre en commun l'expérience d'utilisation du rituximab en pédiatrie dans les différents CHU et d'obtenir ainsi de l'information sur cet usage du médicament.

Utilisation dans la population adulte

Description de la population et indications :

L'âge moyen de la population ayant reçu le rituximab était de 62 ans et était constituée d'un nombre presque égal d'homme (53 %) et de femmes. On a constaté le décès d'environ 5 % des patients pendant la collecte de données, 42 % des patients avaient toujours un traitement en cours avec le rituximab, 45 % ont terminé leur traitement et 6 % ont vu leur traitement être interrompu pendant cette période.

Les LNH folliculaires de type B et les LNH diffus à larges cellules représentaient 62 % des indications retrouvées lors de la collecte des données, et 8,2 % des patients recevaient le rituximab pour traiter une leucémie lymphoïde chronique. Le reste de la population (30 % des patients) ont reçu le rituximab pour des indications diverses. Aux 27 indications prévues dans le formulaire de collecte du PGTM se sont ajoutées plusieurs autres indications et variantes d'indications déjà incluses.

Adultes - Utilisation dans les LNH / lymphomes

Environ 45 % des patients souffrant d'un lymphome avait un statut « en cours de traitement » au 31 mars 2009. Il faut noter que 62 % de notre population ayant un diagnostic de LNH folliculaire de type B ont entrepris ou terminé un traitement d'entretien avec le rituximab pendant la collecte des données. Une très large proportion des patients traités dans les CHU pour un LNH folliculaire type B, un LNH diffus à larges cellules, un LNH folliculaire transformé, un lymphome du MALT, un « Marginal zone lymphoma », un lymphome lymphoplasmocytoïde et un lymphome du manteau ont reçu le rituximab lors du traitement de première intention de leur maladie. De même, le rituximab est présent dans le traitement de ces patients lors d'une récurrence ou d'une maladie réfractaire. Un faible pourcentage de notre population souffrant de LNH ou de lymphome avait reçu un traitement de troisième, quatrième ou cinquième intention, mais le rituximab est encore très présent dans les choix des cliniciens pour les patients qui sont à ces stades de traitement.

Adultes – Utilisation dans indications « autres »

Environ 12 % des cas d'utilisation du rituximab étudiés dans cette analyse étaient liés à une indication qui n'était ni un lymphome, ni un LNH ni une leucémie. Citons parmi les diverses indications retrouvées, la macroglobulinémie de Waldenström, les anémies hémolytiques et le purpura thrombocytopénique. Dans certains cas, l'utilisation du rituximab est bien expliquée et appuyée par des études cliniques à répartition aléatoire et comparées. Notons par exemple, l'arthrite rhumatoïde, qui était l'indication d'utilisation du rituximab pour trois patients et pour laquelle des études cliniques ont démontré une efficacité dans certaines circonstances et en combinaison avec le méthotrexate⁵. Pour plusieurs indications, cependant, l'administration du rituximab n'est appuyée que par des rapports ou des séries de cas et mérite une évaluation approfondie des bienfaits (efficacité) et effets indésirables liés à cette utilisation. Plus de 4 % des indications d'utilisation du rituximab visaient à traiter des lymphomes non hodgkiniens, et d'autres indications ne correspondaient pas à une variante prévue dans le questionnaire de collecte des données.

Le PGTM a tenté de réunir de l'information sur les cas de patients à qui le rituximab avait été administré dans des indications non reconnues et est conscient que de l'information sur l'efficacité du rituximab dans les multiples autres indications relevées pendant cette analyse aurait été très utile aux CHU. La complexité de certaines indications : maladies immunitaires, patients greffés, variantes de LNH avec cytologies diverses ou « transformés » rendait la tâche ardue aux collecteurs de données sous plusieurs aspects. Les indicateurs « d'efficacité » selon la maladie étaient très différents et la liste d'indication « autres » n'a cessé de s'allonger pendant la période de collecte des données. De plus, pour certaines indications, cette efficacité ou inefficacité ne pouvait se refléter que sur un long terme et était difficile à décrire rétrospectivement. Le PGTM a remarqué quelques tendances quant aux notes des cliniciens dans certaines indications, mais ne peut pas se prononcer vu la nature de la collecte des données et des difficultés mentionnées plus haut. Les CHU auraient pour le moment l'option de continuer à traiter ces patients comme des cas d'exception, mais devraient peut être réfléchir à certaines indications plus fréquentes et statuer sur ces questions. La constitution d'un groupe d'experts locaux ou « PGTM » pour l'utilisation du rituximab dans certaines indications serait peut être à considérer vu l'importance de l'utilisation de ce produit dans les CHU.

Utilisation en traitement d'entretien

Environ 30 % (N = 251) de la population étudiée dans cette analyse a reçu le rituximab dans le cadre d'un traitement d'entretien. Le traitement d'entretien avec le rituximab est approuvé pour le LNH folliculaire qui a répondu à un traitement d'induction avec un CHOP (avec ou sans rituximab)¹. Le PGTM a noté l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien dans certaines indications qui ne sont pas officiellement approuvées : environ 29 % (n = 74) des patients avaient une indication autre que le LNH folliculaire. Citons par exemple le LNH diffus à larges cellules, le « Marginal zone lymphoma », les LNH « autres » et la leucémie lymphoïde chronique (un addendum a dû être ajouté au formulaire de collecte de données pour décrire l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien de la leucémie lymphoïde chronique).

Revue d'utilisation - Critères :

Le rituximab semble bien utilisé (dose, schéma posologique, durée de traitement) lorsqu'il est administré dans les cas de lymphome folliculaire, tel que le décrit la littérature médicale⁷⁻⁸. Une attention particulière devrait probablement être portée aux traitements excédant deux ans, mais l'échantillon PGTM n'a pas permis de juger de façon adéquate le critère de durée de traitement (la très grande majorité des patients étant en cours de traitement à la fin de la collecte des données). Le PGTM a cependant noté qu'en ce qui a trait à l'indication, seuls 70 % des dossiers sont conformes. Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'indication reconnue dans la littérature scientifique pour l'utilisation du rituximab est le lymphome non hodgkinien folliculaire. Plusieurs dossiers se sont révélés non conformes au critère d'indication, puisque le rituximab était utilisé pour le traitement d'entretien de LNH autres ou pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Les CHU devraient statuer sur cette utilisation de façon plus formelle. Selon les références consultées, il n'y aurait pas de données probantes pour le moment, voulant que le traitement d'entretien avec le rituximab dans les cas de LLC offre des avantages : même s'il n'y a pas de comparaison directe, les taux de réponse globale et de réponse complète semblent plus faibles avec le rituximab qu'avec la fludarabine⁹⁻¹². De même, on devrait discuter le traitement d'entretien au rituximab des autres formes de LNH.

Utilisation dans la population pédiatrique

Description de la population :

Le PGTM a étudié les dossiers de 41 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose de rituximab entre le 1^{er} avril 2008 et 31 mars 2009. L'indication la plus fréquemment retrouvée pour motiver l'utilisation du rituximab chez les enfants est le syndrome néphrotique (ou rechute de syndrome néphrotique), ou la glomérulosclérose segmentaire focale, suivi de l'anémie hémolytique et du LNH diffus à larges cellules. Comme pour la population adulte, plusieurs « autres » indications se sont ajoutées pour traiter cette population. Il faut noter l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien d'un patient souffrant d'un LNH diffus à larges cellules.

Comme pour la population adulte, les CHU traitant des patients pédiatriques devraient discuter les indications « autres » qui ont motivé l'utilisation du rituximab.

Suivi

Le PGTM s'est heurté aux mêmes problèmes que pour la population adulte lors de la collecte d'information pour effectuer le suivi (évaluation de l'efficacité) des patients ayant reçu le rituximab pour les indications « autres ». Il s'est ajouté neuf autres indications à celles prévues dans le protocole. La collecte a permis de noter quelques tendances dans l'utilisation du rituximab dans certaines indications, qui demanderaient une évaluation plus approfondie et sur une plus longue période. Les CHU traitant des populations pédiatriques avec le rituximab pourraient convenir de partager leur expérience et d'évaluer la littérature médicale afin de mieux statuer sur l'utilité (efficacité ou non) de ce médicament dans cette population.

CONCLUSION

Une description des différentes indications pour lesquelles le rituximab est prescrit, en milieu adulte et pédiatrique, a permis aux CHU d'avoir une vue locale et globale de cette utilisation. Le recours au rituximab est appuyé par des données probantes de qualité pour plusieurs indications, certains lymphomes non hodgkinien et l'arthrite rhumatoïde par exemple. Pour certaines indications par contre, l'administration du rituximab aux patients dans les CHU ne repose que sur des rapports de cas.

Recommandations :

Pour la population pédiatrique et adulte :

Les CHU devraient envisager de statuer sur l'usage du rituximab pour plusieurs indications non officielles. La constitution d'un groupe d'experts (local ou PGTM) pourrait faciliter ce processus. De même, les comités de pharmacologie pourraient demander un compte-rendu de l'efficacité (ou non) aux cliniciens dans les indications rares ou non établies afin de permettre un meilleur suivi.

Pour le traitement d'entretien :

Statuer sur les indications acceptées pour le traitement d'entretien au rituximab. Réviser la littérature scientifique afin de clarifier la place du rituximab dans le traitement d'entretien des leucémies lymphoïdes chroniques et des LNH diffus à larges cellules.

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Réviseurs

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

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

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

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

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

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Rituximab - Analyse de l'utilisation - Revue de l'utilisation II

Version du : 25 février 2010

Approbation par le comité scientifique : 11 février 2010

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

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

- 1- Monographie du Rituxan. Roche Canada. www.rochecanada.com.
- 2- PGTM. Évaluation sommaire – Rituximab (Rituxan^{md}) pour le traitement d'entretien de lymphomes folliculaires. (2007)
- 3- PGTM. Rituximab (Rituxan^{md}) pour le traitement de première ligne des lymphomes non-hodgkiniens, de type B, folliculaires. (2006)
- 4- PGTM. Rituximab (Rituxan^{md}) – Analyse de l'utilisation et revue d'utilisation. (2006)
- 5- PGTM. Évaluation sommaire – Rituximab (Rituxan^{md}) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. (2008).
- 6- Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments – Établissements 1er février 2010 – Annexe IV: Médicaments d'exception / Critères d'utilisation reconnus par le Conseil du médicament.
https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med_Etab/liste_med_etab_2010_02_01_fr.pdf
- 7- Vidal L , Gafter-Gvili A , Leibovici L , Dreyling M , Ghielmini M , Schmitz SFH , Cohen A , Shpilberg O. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 248 – 255.
- 8- Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM, Stevens A, Imrie KR, and the Members of the Hematology, Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. Rituximab in lymphoma: A systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treatment Reviews* (2007) 33, 161– 176.
- 9- Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *JCO* 2003;21(0): 1746-51.
- 10- Cvetkovic RS. Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2006;66(6):791-820.
- 11- Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;112(1):119-28.
- 12- Srock S. Schriever F. Neubauer A. et al. Long-term treatment with rituximab is feasible in selected patients with B-CLL: response-adjusted low-dose maintenance treatment with rituximab in patients with relapsed B-CLL, who achieved a partial or minimal response to prior rituximab therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2007;48(5):905-11.

ANNEXE 1. PROTOCOLE

Protocole PGTM (Avril 2009) Analyse-descriptive – RUM Rituximab

1. But et objectifs

- ◆ Décrire la population qui a reçu le rituximab dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.
- ◆ Documenter les diverses indications pour lesquelles le rituximab est utilisé
- ◆ Réaliser une revue d'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du LNH (lymphome folliculaire) à partir de critères d'utilisation optimale tirés de la publication du PGTM et d'une révision de la littérature

2. Période de collecte

Repérer tous les dossiers de patients ayant reçu du rituximab entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009 (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 Excel est joint à cet envoi pour la réalisation de cette étude :
- ◆ 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
 - CHU SJ : 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.**
- ◆ Le tableau en annexe 3 peut être imprimé et vous permet de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier.
- ◆ **DATE LIMITE POUR RETOURNER LES FICHIERS : 1er septembre 2009**

3.2 Informations générales

- ◆ **IMPORTANT :**
- ◆ 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 le fichier 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 final)
- ◆ **Ne pas modifier le fichier Excel (ordre – format - titre des colonnes)**
- ◆ **Ne pas changer le nom du fichier.**
- ◆ L'information nécessaire pour compléter le formulaire s'étend à l'extérieur de la période de sélection des dossiers : les patients sélectionnés qui sont en cours de traitement peuvent avoir débuté le rituximab avant le 1er avril 2008.
- ◆ Pour la collecte de données et afin d'assurer une uniformité entre les CHU les informations doivent être en date du 31 mars 2009 (par exemple un décès qui survient le 1er avril 2009 ne doit pas être rapporté sur le formulaire)
- ◆ **Pour les problèmes d'ordre technique, contacter :**
- ◆ **Pour les problèmes autres, contacter :**

3.3 Précisions

- ◆ « **No d'étude** » : numéro à 4 chiffres que vous attribuez au patient
- [2001]-[1]
- ◆ **Âge** : IMPORTANT SVP fournir l'âge au 31 mars 2009 en années.
- Adultes : arrondir à l'année près
- Pédiatrie : arrondir au dixième d'année (6 mois = 0,5 ; 3mois = 0,3 etc)
- ◆ **Poids** : en kg : pour les adulte SVP arrondir au kg près)
- En pédiatrie : SVP arrondir au dixième de kg
- ◆ **Taille** en cm (SVP arrondir au cm près)
- ◆ **Indication** : Cocher l'indication pour laquelle le rituximab a été administré = **indication étudiée**. Si plus d'une indication de traitement pour le rituximab dans la période étudiée SVP utiliser deux formulaires.
- **Ne pas considérer à ce moment ci les indications de traitement du rituximab pour traitement initié ET complété avant le 1er avril 2008**
- ◆ Selon la raison de l'utilisation du rituximab, la nature des informations requises pour cette analyse sont différentes, SVP bien suivre les notes et remarques dans le formulaire.
- ◆ **Concernant l'utilisation du rituximab** au 2009/03/31
- Cocher « traitement en cours » s'il est prévu de donner des doses après le 31 mars 2009
- Cocher « traitement interrompu » s'il y a arrêt du traitement (moins de doses administrées que prévu) et fournir à la question suivante la raison de l'interruption, décrire l'effet indésirable si pertinent (réaction lors de l'infusion, arythmie etc.)

INDICATIONS 15-29

- ◆ **Première dose** : trouver la première dose administrée dans l'indication étudiée (il se peut que cette date soit avant le 1er avril 2008)
- ◆ **Nombre de doses** : Le nombre de doses doit être calculé à partir de la première dose administrée dans l'indication étudiée (donc considérer les doses avant le 1er avril 2008) Ne pas compter les doses administrées après le 31 mars 2009.

- ◆ **Suivi de l'efficacité dans les indications 15-29 :**
 - Cette feuille devra être envoyée au centre d'analyse (faire une photocopie et conserver l'original)
 - Ne pas oublier d'inscrire le numéro d'étude en haut à gauche de la feuille.
 - Documenter l'efficacité du rituximab dans ces indications.
 - Note du clinicien, commentaires sur l'évolution de la maladie suite à la perfusion du rituximab. Les marqueurs pour la réponse au rituximab pour ces différentes indications sont multiples.
 - Fournir les informations pré/post si possible : plaquettes pré et post rituximab pour le PTI par exemple.

INDICATIONS 1-11

- ◆ **Historique de traitement :** Pour les lymphomes, documenter les traitements reçus par le patient pour cette indication. Indiquer si ces traitements incluaient le rituximab
 - Si le patient a reçu plus de 3 traitements : cocher « Oui » pour administration de rituximab si une de celles-ci incluait le rituximab (dans la 4ième, 5ième...)
- ◆ La fin du questionnaire concerne les patients ayant reçu le rituximab dans le cadre d'un traitement d'entretien.
 - Documenter le dernier traitement de chimiothérapie reçu juste avant que soit initié le traitement d'entretien
 - Date début, date de fin
 - Identifier la chimiothérapie
 - À l'aide des notes des cliniciens, identifier si le traitement d'entretien est initié en raison d'une récurrence, d'une maladie réfractaire ou autre raison.
 - Compléter en notant la posologie, la fréquence d'administration prévue et la vitesse d'administration du rituximab.

ANNEXE 2. REVUE D'UTILISATION

CRITÈRES

1. INDICATION

Traitement d'entretien du lymphome non Hodgkinien (LNH) de type B CD20 positif
LNH folliculaire : en monothérapie, après un traitement d'induction.

2. POSOLOGIE

2.1 Traitement d'entretien

2.1.1 Dose :

Rituximab : 375 mg/m² /perfusion (ou dose)

2.1.2 Fréquence:

1 perfusion par semaine X 4 semaines aux 6 mois

Ou

1 perfusion aux 3 mois

Ou

1 perfusion aux 2 mois

2.2 Durée du traitement d'entretien

2.2.1 Maximum 2 ans

ANNEXE 3. FORMULAIRE DE COLLECTE DE DONNÉES

No d'étude [_____]-[]

M/F [] Poids _____ kg Taille _____ cm

Âge au 31 mars 2009 (ans): [,] Date du décès (AAAA/MM/JJ) [___ / ___ / ___]



Le rituximab a été utilisé pour l'indication suivante (entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009)

(indiquer le no correspondant à l'indication, une indication par formulaire) []

- (1) LNH Folliculaire type B (2) LNH diffus à larges cellules (3) LNH folliculaire transformé
- (4) Lymphome du M.A.L.T. (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (5) « Marginal zone lymphoma »
- (6) Lymphome lymphoplasmocytoïde (7) Lymphome du manteau (8) Lymphome de Burkitt
- (9) Lymphome associé au VIH (10) Lymphome cérébral
- (11) LNH autre (préciser SVP) : _____
- (12) Leucémie lymphoïde chronique (13) Leucémie prélymphocitaire (14) Leucémie myéloïde chronique
- (15) Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI)
- (16) SMD (syndrome myélodysplasique)
- (17) Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (18) Problème auto-immuns post-greffe de moëlle osseuse
- (19) Maladie du greffon (Graft vs Host disease, GVHD)
- (20) Myasthénie grave (21) Granulomatose de Wegener
- (22) Arthrite rhumatoïde (23) Traitement du lupus ou de ses complications (24) Macroglobulinémie de Waldenstrom
- (25) Anémie hémolytique (26) Maladie des agglutinines froides / gammopathie (27) Déficit en facteur VIII
- (28) Non disponible
- (29) Autre, (préciser SVP) : _____

Concernant l'utilisation du rituximab au 2009/03/31 : []

- (1) Traitement en cours (2) Traitement terminé
- (3) Décès (4) Traitement interrompu
- (5) Non disponible / NSP

Si le traitement avec le rituximab a été interrompu, la raison est : []

- (1) Progression de la maladie (2) Retrait du patient
- (3) Traitement non efficace (4) Non disponible / NSP
- (5) Effets indésirables,

préciser : _____

(6) Autre; préciser : _____



INDICATIONS 1-11 SVP Passer au verso de la feuille



Utilisation du rituximab dans les indications 15-29

Première dose de rituximab [___ / ___ / ___] Dernière dose de rituximab connue [___ / ___ / ___]

Dose utilisée (première dose administrée) [] mg

Le patient a reçu (du début du traitement dans l'indication étudiée au 31 mars 2009) [] doses (nombre de doses)

Pour les indications 15-29 SVP remplir la feuille de suivi (résultats/efficacité)

HISTORIQUE DE TRAITEMENT Indications 1 à 11

⇒ **Le patient a reçu (reçoit) un(e)** (cocher tout ce qui s'applique pour tous les traitements reçus par le patient dans l'indication sélectionnée au recto (y compris les traitements avant le 1^{er} avril 2008))

SVP indiquer si le rituximab faisait partie de cette ligne de traitement) « O/N /?»

Traitement de 1 ^{ère} intention (induction)	[]	avec rituximab	[]
Traitement de 2 ^{ème} intention (récidive ou réfractaire)	[]	avec rituximab	[]
Traitement de 3 ^{ème} intention (récidive ou réfractaire)	[]	avec rituximab	[]
Traitement de 4 ^{ème} , 5 ^{ème} intention (plus de 3 traitements)	[]	avec rituximab	[]
Traitement avec l'ibrutumomab (Zevalin ^R) ou le tositumomab (Bexxar ^R)	[]		[]
Traitement d'entretien	[]	avec rituximab	[]
Traitement <u>après</u> entretien (i.e. récidive après traitement d'entretien)	[]	avec rituximab	[]
Ne s'applique pas	[]		[]

↪ **Si le patient a reçu/reçoit le rituximab en traitement d'entretien, compléter les sections qui suivent sinon le questionnaire est terminé.**

Traitement d'induction précédant le traitement d'entretien

Date début du **dernier traitement** d'induction (AAAA/MM/JJ) [___ / ___ / ___]

Date dernière dose connue du traitement d'induction (AAAA/MM/JJ) [___ / ___ / ___]

Le dernier traitement d'induction (avant le traitement d'entretien) incluait le rituximab O/N /? []

Chimio administrée lors du dernier traitement d'induction []

(1) CHOP (2) CVP (3) Fludarabine IV monothérapie
 (4) Fludarabine po monothérapie (5) Fludarabine – cyclophosphamide (6) FND
 (7) Autre, Préciser : _____

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le traitement d'entretien a été initié après (selon note au dossier) : []

(1) Une récidive de la maladie (2) Pcq maladie réfractaire (3) ni récidive ni réfractaire, en suivi de l'induction
 (4) Comme premier traitement de la maladie (5) Raison non disponible / NSP

En traitement d'entretien

Première dose de rituximab administrée [___ / ___ / ___]

Dernière dose de rituximab administrée (au + tard le 31 mars 2009) [___ / ___ / ___]

Nombre de doses administrées en traitement d'entretien au 31 mars 2009 []

RÉGIME UTILISÉ

Le patient reçoit le rituximab [] (1) en monothérapie (2) et de la chimiothérapie en concomitance

Dose de rituximab : [] (1) Dose 375 mg/m² (2) 500 mg/m² (3) Autre dose

Fréquence d'administration prévue du rituximab []

(1) 4 doses 1 fois par semaine aux 6 mois (2) 1 dose aux 2 mois (3) 1 dose aux 3 mois (4) autre

Temps d'administration du rituximab: les doses ont été administrées : []

(1) à 50-100 mg/h puis augmentation q 30minutes ad 400mg/h (toutes les doses)
 (2) En perfusion « accélérée » i.e. en 90minutes (toutes les doses)
 (3) (1) puis (2)

Addendum :

Les questions suivantes ont été ajoutées au formulaire :

Pour les patients avec diagnostic de (12) Leucémie lymphoïde chronique

Documenter :

- si le rituximab est administré en monothérapie
- la fréquence d'administration
- la date de la première dose et de la dernière dose
- le nombre de doses reçues
- le statut du patient à la fin de la collecte des données



Feuille de suivi
Résultats/efficacité
Pour les indications 15-29

SVP Documenter l'évolution du patient suite à l'administration du rituximab (efficacité)
Ex : pour l'arthrite rhumatoïde : note sur articulations, PTI : plaquettes augmentées, ↓ de la médication concomitante : ↓ de la prednisone et/ou du MTX pour la Granulomatose de Wegener, fonction rénale pour néphrite lupique, besoin en transfusion et amélioration de l'hémoglobine, disparition de l'anticorps et normalisation de l'activité du facteur VIII, ↓ plasmaphérèse, etc.

Efficacité du traitement (oui, non, NSP)

ANNEXE 4. CORRESPONDANCE NO ÉTUDE – NO DE DOSSIER

No étude	No Dossier	No étude	No Dossier

ANNEXE 5. INFORMATIONS UTILES

Chimiothérapie (acronyme)

- ◆ CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone
- ◆ CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
- ◆ FND : fludarabine, mitoxantrone, dexaméthasone
- ◆ FC : fludarabine, cyclophosphamide