



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RITUXIMAB

(Rituxan – Hoffman-La Roche Ltd.)

Nouvelle indication : induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le rituximab sur la liste des médicaments assurés dans l'induction de la rémission de la granulomatose accompagnée de polyangéite ou de la polyangéite microscopique actives et graves en cas d'intolérance profonde ou de contre-indication au cyclophosphamide ou d'échec de celui-ci.

Motifs de la recommandation :

1. L'essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu RAVE révèle que le rituximab n'est ni inférieur, ni supérieur au cyclophosphamide oral dans l'induction de la rémission de la granulomatose accompagnée de polyangéite ou de la polyangéite microscopique actives et graves comme en témoigne la proportion de participants jouissant d'une rémission complète en six mois.
2. À la posologie recommandée, soit 375 mg/m² chaque semaine pendant quatre semaines, le rituximab coûte 12 687 \$; il est plus coûteux que le cyclophosphamide oral (128 \$ à 341 \$ à raison de 2 mg/kg par jour durant trois à six mois), que le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse (115 \$ à 173 \$ à la dose de 15 mg/kg à six à neuf reprises) et que l'immunoglobuline intraveineuse (8 287 \$ à raison de quatre doses de 0,5 g/kg), en supposant une surface corporelle de 1,8 m² et un poids de 70 kg.

À souligner :

1. Le Comité estime qu'il faut administrer le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse à six reprises ou par la voie orale pendant trois mois avant de conclure à l'échec thérapeutique.
2. Le Comité note qu'il peut être judicieux de couvrir le rituximab lorsqu'il est nécessaire de préserver la fonction ovarienne ou testiculaire ou de maintenir la fertilité.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Le présent examen du rituximab concerne la nouvelle indication autorisée par Santé Canada, à savoir l'induction de la rémission de la granulomatose accompagnée de polyangéite (désignée également par le terme de granulomatose de Wegener) ou de la polyangéite microscopique actives et graves.

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie exclusivement à l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes B; il favorise ainsi la déplétion lymphocytaire. Il se présente en solution de 10 mg/ml dans un flacon de 100 mg et de 500 mg. La posologie recommandée par Santé Canada est de 375 mg le mètre carré de surface corporelle, administré en perfusion intraveineuse une fois par semaine durant quatre semaines.

Historique de présentation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a examiné le médicament dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde; il a alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés à certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 14 février 2007).

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur le rituximab administré à des personnes atteintes de granulomatose accompagnée de polyangéite ou de polyangéite microscopique actives et graves, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR multicentriques examinant le médicament dans le traitement de la granulomatose accompagnée de polyangéite ou de la polyangéite microscopique actives et graves.

- L'étude RAVE (n = 197) est un ECR de non-infériorité à double insu recourant à la technique du double placebo, dont les participants sont aux prises avec la maladie nouvellement diagnostiquée ou avec une rechute. Du groupe des personnes en rechute, 78 % ont déjà été traitées par le cyclophosphamide. L'étude se compose d'une phase de six mois axée sur l'induction de la rémission suivie d'une phase de 12 mois de maintien de la rémission. Les participants sont randomisés dans deux groupes : le rituximab à la dose de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine durant quatre semaines et le cyclophosphamide en administration orale durant trois à six mois à la dose de 2 mg/kg par jour. Les participants du groupe du cyclophosphamide passent à l'azathioprine dans les trois derniers mois de la première phase.
- L'étude RITUXVAS (n = 44) est un ECR de supériorité de 12 mois, de structure ouverte, mené auprès de personnes dont la maladie est nouvellement diagnostiquée et qui présentent une atteinte rénale. Les participants sont randomisés dans deux groupes. Le premier prévoit l'administration de rituximab à raison de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine durant quatre semaines ainsi que de cyclophosphamide à la dose de 15 mg/kg en même temps que les première et troisième doses de rituximab. Les patients dont la maladie évolue dans les six premiers mois se voient offrir une troisième dose de cyclophosphamide intraveineux. Le second groupe est traité par le

cyclophosphamide en administration intraveineuse durant trois à six mois à la dose de 15 mg/kg toutes les deux semaines à trois reprises, puis toutes les trois semaines; ils passent à l'azathioprine aux mois quatre à six.

Dans les deux études, les participants sont également soumis à une corticothérapie concomitante à l'aide de méthylprednisolone en administration intraveineuse, puis de prednisone en administration orale en dose décroissante. Les deux essais cliniques excluent le traitement d'entretien immunosuppresseur dans le groupe du rituximab à moins d'une rechute; les patients traités par le cyclophosphamide passent à l'azathioprine en traitement d'entretien comme il est mentionné ci-dessus.

Dans l'étude RAVE, le pourcentage de participants présents à la fin de la phase d'induction de six mois est du même ordre dans les deux groupes, soit 94 % dans le groupe du rituximab et 93 % dans le groupe du cyclophosphamide. Dans l'autre essai clinique, 82 % des participants du groupe du rituximab et 91 % des participants du groupe du cyclophosphamide sont présents au terme de l'étude de 12 mois.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la rémission, la poussée grave ou la rechute majeure, l'utilisation de corticostéroïdes, la qualité de vie, les effets indésirables graves et les effets indésirables dans l'ensemble.

Le pourcentage de patients en rémission complète au terme des six mois de la première phase constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude RAVE; la rémission complète s'entend de la note de zéro à l'échelle d'activité de la maladie (BVAS/WG pour Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis) et l'arrêt de la prednisone. Le rituximab sera considéré comme n'étant pas inférieur au cyclophosphamide si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95,1 % associé à la différence entre les deux interventions est au-dessus de -20 %.

Le pourcentage de participants en rémission soutenue au terme de l'étude de 12 mois représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai RITUXVAS; la rémission s'entend du score de zéro à la version 3.0 de l'échelle BVAS durant six mois.

Les échelles BVAS (version 3.0) et BVAS/WG sont des instruments de mesure de l'activité de la maladie en fonction des signes et des symptômes décelés dans les systèmes organiques pertinents. L'échelle BVAS/WG est conçue précisément pour la granulomatose accompagnée de polyangéite; elle comprend un volet destiné à documenter les manifestations cliniques de la maladie, que ne couvrent pas l'échelle BVAS originale et sa version 3.0. En outre, elle fait abstraction des caractéristiques peu courantes dans cette maladie que mesurent ces deux échelles. Quelle que soit la version de l'échelle BVAS, le score de zéro illustre l'inactivité de la maladie; plus le score est élevé, plus la maladie est active. L'indice de lésions vacuolaires (VDI pour Vascular Damage Index) mesure les lésions irréversibles dans 11 systèmes organiques; plus le score est élevé, plus les lésions sont étendues. L'écart de score minimal d'importance clinique à toutes ces échelles est toujours indéterminé.

L'essai clinique RAVE détermine que le score de trois ou plus ou l'apparition d'au moins un signe majeur de l'échelle BVAS/WG désigne la poussée grave et que l'apparition ou l'aggravation d'un signe mineur à l'échelle BVAS/WG représente une poussée limitée. Quant à l'étude RITUXVAS, elle définit la rechute majeure comme étant la récurrence ou l'apparition d'un signe majeur de l'échelle BVAS, version 3.0.

Les deux essais cliniques évaluent la qualité de vie à l'aide du questionnaire abrégé sur la santé (36 items).

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'étude RAVE, le rituximab n'est ni inférieur, ni supérieur au cyclophosphamide d'après le pourcentage de participants en rémission complète au terme des six premiers mois, soit 63,6 % comparativement à 54,7 %; la différence entre les interventions (IC à 95 %) est de 9,5 % (-4,3 à 23,4). Une analyse de sous-groupe prévue au protocole de l'étude indique que le pourcentage des patients en rechute qui jouissent d'une rémission complète au bout de ces six mois est statistiquement plus élevé dans le groupe du rituximab que dans le groupe du cyclophosphamide, soit respectivement 67 % et 42 %.
- Dans l'étude RITUXVAS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du rituximab et du cyclophosphamide quant au pourcentage de patients en rémission soutenue au terme de 12 mois; ce pourcentage est respectivement de 76 % et de 82 %.
- Dans l'étude RAVE, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au pourcentage de patients aux prises avec une poussée, grave ou limitée. Dans l'étude RITUXVAS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue du pourcentage de patients subissant une rechute majeure.
- Dans les deux essais cliniques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan des lésions irréversibles, comme en témoigne l'indice VDI ou l'emploi de corticostéroïdes.
- Enfin, il n'y a pas de différences remarquables entre les deux interventions sous l'angle de la qualité de vie, et ce, dans les deux études.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les deux essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes quant à l'incidence des effets indésirables en général ou des effets indésirables graves.
- Dans l'étude RAVE, une tumeur maligne a été diagnostiquée chez 5 % des participants du groupe du rituximab et chez 2 % des participants du groupe du cyclophosphamide. Dans l'étude RITUXVAS, un cancer a été diagnostiqué chez deux patients du groupe du rituximab, alors que tous les participants du groupe du cyclophosphamide sont indemnes.
- Dans l'étude RAVE, l'incidence de leucopénie de stade deux ou plus avancée est statistiquement plus élevée dans le groupe du cyclophosphamide que dans le groupe du rituximab, soit respectivement 17 % et 5 %.
- Dans les deux essais cliniques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant à l'incidence d'infections, graves ou de quelque nature que ce soit.

Coût et rentabilité

L'analyse de coûts du fabricant compare le rituximab aux traitements préconisés par la Ligue européenne de lutte contre le rhumatisme en 2009 (p. ex., immunoglobuline intraveineuse, globuline dirigée contre les thymocytes, infliximab, mycophénolate mofétil). Dans son analyse économique, le fabricant ne compare pas le rituximab au cyclophosphamide. *[L'information au sujet des critères de remboursement souhaités par le fabricant est tenue confidentielle à la demande de celui-ci conformément aux CDR Confidentiality Guidelines.]* Le fabricant justifie le choix de son analyse par l'absence de traitements précisément indiqués dans l'induction de la rémission de la granulomatose accompagnée de polyangéite ou de la polyangéite microscopique actives et graves et de données cliniques de nature comparative.

À la posologie recommandée, soit 375 mg/m² chaque semaine pendant quatre semaines, le rituximab coûte 12 687 \$; il est plus coûteux que le cyclophosphamide oral (128 \$ à 341 \$ à raison de 2 mg/kg par jour durant trois à six mois), que le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse (115 \$ à 173 \$ à la dose de 15 mg/kg à six à neuf reprises) et que l'immunoglobuline intraveineuse (8 287 \$ à raison de quatre doses de 0,5 g/kg), en supposant une surface corporelle de 1,8 m² et un poids de 70 kg.

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- Les symptômes les plus pénibles pour les patients sont la douleur, la fatigue, la respiration difficile et la dépression. Les symptômes de la maladie et la nature imprévisible de son évolution altèrent la qualité de vie du malade. Les patients sont inquiets également à propos des effets indésirables des traitements offerts à l'heure actuelle.
- Les patients souhaitent qu'un nouveau médicament allège le traitement dans l'ensemble en réduisant les médicaments nécessaires, notamment les corticostéroïdes, qu'il diminue les poussées et qu'il améliore la qualité de vie.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité estime que les résultats de l'étude RITUXVAS ne sont pas vraiment applicables, car le régime thérapeutique formé de rituximab et de cyclophosphamide ne correspond pas à l'usage du rituximab autorisé par Santé Canada dans l'induction de la rémission de la granulomatose accompagnée de polyangéite ou de la polyangéite microscopique actives et graves, ni à ce qui se fait en pratique clinique.
- Enfin, il fait remarquer que l'efficacité et l'innocuité de cures subséquentes de rituximab dans cette indication demeurent incertaines.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 18 juillet 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont affichées sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.