

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE  
BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX (LÉFLUNOMIDE)**

**RÉDIGÉS PAR :**

**Daniel J. G. Thirion**, M.Sc., Pharm.D., BCPS

**RÉVISÉS PAR :**

**Dr. André Beaulieu**, MD

**Dr. Gilles Boire**, MD, M.Sc.

**ET**

**LE COMITÉ SCIENTIFIQUE DU RRUM**

**Kateri Bourbeau**, B. Pharm., M.Sc., B.C.P.S., L'Hôtel-Dieu du CHUQ

**Sylvie Carle**, B. Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill

**Marie-France Demers**, B. Pharm., M.Sc., Clinique Notre-Dame des Victoires du Centre Hospitalier Robert-Giffard

**Claudine Laurier**, Ph.D., Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

**Danielle Pilon**, MD, M.Sc., FRCP(C), Centre universitaire de santé de l'Estrie

**Maurice St-Laurent**, MD, FRCP(C), CHUL du CHUQ

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>1.</b>	<b>INDICATION</b>	<b>X</b>						
	<p><b>En l'absence des contre-indications suivantes en début de traitement</b> <sup>(1)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Histoire d'hypersensibilité au léflunomide, ou à l'un des excipients du produit.</li> <li>➤ Patient atteint d'une immunodéficience (ex. VIH)</li> <li>➤ Patient qui présente : aplasie médullaire, anémie (Hb &lt; 100 g/L ou Ht &lt; 0.30), leucopénie (GB &lt; 3x10<sup>9</sup>/L), neutropénie (compte absolu &lt; 500/mm<sup>3</sup>) ou thrombocytopénie (plaquettes &lt; 100x10<sup>9</sup>/L)</li> <li>➤ Histoire d'infection grave active dans les 3 derniers mois telle que comme septicémie, prothèse infectée, ostéomyélite, abcès nécessitant un drainage, tuberculose <sup>(2,30)</sup></li> <li>➤ Histoire d'infection opportuniste active dans les 2 derniers mois telle que histoplasmosse, aspergillose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, CMV<sup>(4)</sup></li> <li>➤ Patient atteint d'une insuffisance rénale modérée ou grave (Cl<sub>Cr</sub> &lt; 0,5 mL/s)</li> <li>➤ Patient atteint d'une insuffisance hépatique (classe C de Child-Pugh)<sup>(5)</sup> (annexe 8), ou hépatite B ou C aiguë</li> <li>➤ Patient présentant une hypoprotéïnémie grave (albumine sérique inférieure de 10g/L à la limite inférieure de la normale)</li> <li>➤ Femme enceinte ou femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive ou désirant concevoir dans les 2 prochaines années</li> <li>➤ Femme qui allaite</li> <li>➤ Âge &lt; 18 ans</li> </ul>						<b>1.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Notes d'évolution</b></li> <li>➤ <b>Consultations médicales</b></li> </ul>

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.1	Réduction des signes et symptômes (annexe 1) des poussées évolutives de forme modérée à grave (annexe 2) de la <b>polyarthrite rhumatoïde</b> active depuis au moins 6 mois <sup>(6-18)</sup> après échec ou intolérance au méthotrexate à une dose de 25mg/ semaine (ou à la dose maximale tolérée) pour 3 mois	X						
<b>2.</b>	<b>Posologie et durée de traitement</b>						<b>2.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Feuilles d'administration</li> </ul>
<b>2.1</b>	<b>Dose</b> <sup>(1,19)</sup>							
2.1.1 2.1.2 2.1.3	Dose : 20 mg Voie : PO Fréquence : DIE	X		2.1.1	A) Dose d'attaque de 100 mg/jour X 3 jours  B) Augmentation des enzymes hépatiques $\geq 2$ x la limite supérieure de la normale ou alopecie ou stomatite ulcéreuse : 10 mg			
<b>2.2</b>	<b>Durée minimale de l'essai</b> <sup>(19)</sup> 16 semaines			2.2	< 16 semaines et effets indésirables ou intolérance au léflunomide			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>3.</b>	<b>Effets indésirables - contre-indications en cours de traitement</b>						<b>3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Notes des infirmières</li> </ul>
3.1	Augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques (AST, ALT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale <sup>(19,20)</sup>		X	3.1		Diminution de la dose à 10 mg par jour OU Interrompre léflunomide OU Cesser léflunomide		
3.2	Alopécie <sup>(6,20,21)</sup>		X	3.2		Diminuer la dose à 10 mg DIE OU Interrompre léflunomide OU Cesser léflunomide		
3.3	Stomatite ulcéreuse <sup>(1)</sup>		X	3.3		Interrompre léflunomide et traitement approprié OU Diminuer la dose à 10 mg DIE et traitement approprié		
3.4	Augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques (AST, ALT) supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale <sup>(20)</sup>		X	3.4		Interrompre léflunomide et procédure d'élimination OU Cesser léflunomide et procédure d'élimination (annexe 9)		
3.5	Pancytopénie <sup>(22)</sup>		X	3.5		Cesser léflunomide ET Amorcer procédure d'élimination (annexe 9)		

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.6	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme <sup>(1,19)</sup>		X	3.6		Cesser léflunomide ET Amorcer procédure d'élimination (annexe 9)		
<b>4.</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b>						<b>4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Feuilles d'administration</li> </ul>
4.1	Charbon activé <sup>(1)</sup>		X	4.1	Procédure d'élimination			
4.2	Cholestyramine <sup>(1)</sup>		X	4.2	Procédure d'élimination			
4.3	Vaccins vivants <sup>(1)</sup> (Bacille Calmette Guérin, poliomyélite orale, fièvre jaune, typhoïde oral, oreillons, choléra, rougeole, rubéole, rotavirus, varicelle, variole) <sup>(19)</sup>		X	4.3	Procédure d'élimination complète effectuée	Administrer vaccin 6 mois après léflunomide et reprendre léflunomide 1 mois après administration du vaccin		
<b>5.</b>	<b>Associations médicamenteuses</b>						<b>5.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Feuilles d'administration</li> </ul>
5.1	Méthotrexate		X	5.1	Suivi de la fonction hépatique et FSC q 1 mois			
5.2	Rifampin		X	5.2	Suivi de la fonction hépatique et FSC q 1 mois			
5.3	Tolbutamide		X	5.3	Suivi de la fonction hépatique et des glycémies q 1 mois			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>6.</b>	<b>Monitoring</b>						<b>6.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Notes des infirmières</b></li> <li>➤ <b>Notes d'évolution</b></li> <li>➤ <b>Résultats de laboratoire</b></li> </ul>
6.1	<u>Pré-traitement:</u> <sup>(1,19,20)</sup>							
6.1.1	β-HCG	X		6.1.1	Personne stérile			
6.1.2	Électrolytes	X						
6.1.3	FSC	X						
6.1.4	Fonction hépatique (AST, ALT)	X						
6.1.5	Fonction rénale (créatinine)	X						
6.1.6	Radiographie pulmonaire si PPD + <sup>(19)</sup>	X						
6.1.7	Signes et symptômes d'infection	X						
6.2	<u>En cours de traitement</u>							
6.2.1	Bilan hépatique(AST, ALT) <sup>(1)</sup> À chaque mois pour 6 mois puis au minimum au 8 semaines par la suite	X		6.2.1	Si augmentation des enzymes en cours de traitement, suivi aux 2 à 4 semaines			
6.2.2	FSC <sup>(1)</sup> À chaque 2 semaines pour 6 mois puis aux 8 semaines par la suite	X						
6.3	Vérification de la présence d'une grossesse à chaque visite	X						
6.4	<u>Enseignement au patient</u> Des signes et symptômes d'infection à surveiller	X						
6.5	Évaluation radiologique aux 12 mois (Degré d'atteinte des mains, poignets, pieds et des articulations avec problèmes mécaniques)	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>7.</b>	<b>Résultats thérapeutiques</b>						<b>7.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> </ul>
<b>7.1</b>	<b>Critère 1.1</b> <sup>(23-26)</sup>							
7.1.1	16 semaines après le début du traitement puis aux 6-12 mois <sup>(20,21)</sup> Observation d'une diminution du nombre de synovites actives d'au moins 20% accompagnée de l'amélioration d'un des paramètres suivants (par rapport aux valeurs pré-traitement) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéine C réactive</li> <li>- Vitesse de sédimentation des érythrocytes</li> <li>- Mesure d'activité fonctionnelle HAQ ou MHAQ <sup>(27)</sup></li> <li>- Durée de raideur matinale</li> <li>- Degré de fatigue (selon l'échelle visuelle analogue)</li> </ul>	X						
7.1.2	Apparition de nouveaux problèmes mécaniques ou de maladie extra-articulaire		X					
7.1.3	Disparition de maladie extra-articulaire	X						
7.1.4	Réponse clinique notée à l'aide de l'ACR20, ACR50 ou ACR70	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aventis, Arava (léflunomide) Monographie de produit. 2001: Laval, Qc.
2. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 :S221-S247
3. Canadian Tuberculosis Standards. 5th ed. Long, R., Editor. 2000 Canadian Lung Association. Government of Canada. 253pp.
4. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16 :1-11.
5. Schiff, E., M. Sorrell, and W. Maddrey, Schiff's disease of the liver. 1999, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 445
6. Mladenovic V et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo- controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1595-603.
7. Emery P et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(6): 655-65.
8. Smolen J.S et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353(9149): 259-66.
9. Strand V et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(21): 2542-50.
10. Kalden JR et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis-- longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. *J Rheumatol* 2001;28(9):1983-91.
11. Cohen S et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):1984-92.
12. Scott DL et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(10): 913-23.
13. Larsen A et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 2001;30(3): 135-42.
14. Sharp JT et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(3): 495-505.
15. Reece RJ et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 366-72.

16. Tugwell P et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3): 506-14.
17. Strand V et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 1999;42(9): 1870-8.
18. Weinblatt ME et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(7): 1322-8.
19. Leflunomide, in American Hospital Formulary Service, G. McEvoy, Editor. 2002, American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, MD. p. 3670-3676.
20. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2): 328-46.
21. Merkel PA, Letourneau EN, Polisson RP. Investigational agents for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(3): 779-96.
22. Auer J et al. Severe pancytopenia after leflunomide in rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2000;27(4): 131-2.
23. Felson DT et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6): 729-40.
24. Prevoo ML, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1): 44-8.
25. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 146-52.
26. Fries JF et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-45.
27. Wolfe F, Pincus R. Standard self-report questionnaires in routine clinical and research practice : an opportunity for patients and rheumatologists. *J Rheumatol* 1991;18:643-46.

