



numéro 28  
janvier 2002

# Traitement par immunoadsorption extracorporelle contre l'arthrite rhumatoïde

### Sommaire

- ✓ **Le traitement par immunoadsorption est une intervention non pharmaceutique contre l'arthrite rhumatoïde. Le traitement est fondé sur la filtration du plasma du patient dans une colonne qui contient la protéine A du staphylocoque.**
- ✓ **Le traitement permet de soulager les symptômes de l'arthrite rhumatoïde grave chez certains patients. On ne dispose pas de données sur les résultats à longue échéance.**
- ✓ **Le mécanisme d'action de ce traitement reste à préciser.**
- ✓ **La plupart des effets indésirables sont attribuables à l'aphérèse.**
- ✓ **Le coût d'un traitement de 12 semaines dépassera probablement 20 000 \$CAN. La rentabilité de la technologie n'a pas encore été établie.**

### La technologie

La colonne ProSORBA<sup>MD</sup> a été conçue par Cypress Bioscience, Inc. (San Diego, Californie). Fresenius HemoCare, Inc. (Redmond, Washington) la fabrique et la distribue, et Medexus Inc. (Toronto, Ontario) la commercialise au Canada.

Le traitement par immunoadsorption extracorporelle contre l'arthrite rhumatoïde (AR) fait appel à la filtration du plasma du patient, par plasmaphérèse (séparation du plasma des globules rouges), dans une colonne contenant la protéine A du staphylocoque (PAS). La PAS contenue dans la colonne ProSORBA se fixe à l'immunoglobuline G (IgG) et aux complexes immuns circulants (CIC), dans le plasma. Ces substances jouent un rôle dans l'inflammation articulaire associée à l'AR. Il faut compter environ 2,5 heures pour pratiquer l'intervention<sup>1</sup>.

Le mécanisme d'action reste à préciser. Sasso et ses collaborateurs ont constaté que la capacité de liaison d'immunoglobulines de la colonne ProSORBA correspond à seulement 1,5 % de l'ensemble des IgG dans la circulation. Au terme du traitement, les taux de CIC sont essentiellement les mêmes<sup>2</sup>. Les études sur le dosage radio-immunologique indiquent que la colonne ProSORBA libre, dans la circulation, une faible quantité de PAS, protéine qui pourrait avoir un effet immunomodulateur<sup>3</sup>.

### Stade de la réglementation

La colonne ProSORBA est indiquée dans l'atténuation des signes et symptômes de l'AR moyenne à grave, chez les adultes qui en sont atteints depuis longtemps et qui ne répondent pas ou sont intolérants aux médicaments antirhumatismaux de traitement de fond (MARTF). Santé Canada a autorisé la mise en marché du médicament dans cette indication en février 2000 (D<sup>re</sup> Kathleen Savage, Santé Canada : communication personnelle, le 3 octobre 2001). Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé l'utilisation du produit dans cette indication en mars 1999, et en Europe, le dispositif a reçu la marque d'homologation CE en mars 2000.

La FDA et Santé Canada avaient d'abord autorisé l'utilisation du dispositif en 1987, dans le traitement d'un trouble immunitaire, le purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

### Groupe cible

L'arthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une inflammation de la membrane des articulations et, dans certains cas, d'autres organes. Certains patients connaissent des accès d'arthrite rhumatoïde suivis de périodes de rémission. Dans d'autres cas, l'AR progresse d'une manière plus continue. L'affection peut se solder à la longue par la destruction des articulations et causer de graves douleurs et incapacités<sup>4</sup>.

L'AR touche autour de 300 000 Canadiens et est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes<sup>4</sup>. Young et ses collaborateurs estiment qu'au cours des cinq premières années où ils reçoivent un traitement, 11 % des patients atteints d'AR ne répondent pas ou sont intolérants à l'intervention, qui fait appel à au moins deux des pharmacothérapies standard contre cette maladie<sup>5</sup>. Environ 10 % des patients atteints d'AR ne répondent pas du tout aux traitements actuellement disponibles<sup>6</sup>. Certains de ces patients pourraient satisfaire aux conditions requises pour recevoir le traitement faisant appel à la colonne ProSORBA.

## Pratique courante

Le traitement de l'AR peut reposer sur une intervention par paliers qui, habituellement, fait d'abord appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), puis aux MARTF. On préconise depuis peu l'administration d'un traitement précoce plus énergique faisant appel aux MARTF, parfois conjugués à des AINS ou à des corticostéroïdes, comme intervention efficace de prévention des lésions articulaires. Des médicaments immunodépresseurs peuvent également être administrés dans des cas graves d'AR. La majorité des patients ne supportent pas l'administration de ces médicaments à longue échéance, et l'efficacité de la pharmacothérapie contre l'AR diminue au fil du temps<sup>7</sup>. Le traitement peut aussi reposer sur des interventions non pharmaceutiques, comme la physiothérapie et des chirurgies, dont l'arthroscopie (en vue d'enlever les débris dans l'articulation), la synovectomie (l'ablation de la membrane articulaire) et l'arthroplastie d'une articulation<sup>7</sup>.

## Administration et coût

On utilise la colonne ProSORBA, qui repose sur une aphérèse, une fois par semaine pendant 12 semaines. Les lignes directrices préparées pour le compte du Réseau canadien de l'arthrite (RCA) signalent que ce traitement puise son fondement dans les protocoles d'intervention contre le PTI, et qu'on n'a pas étudié l'application d'autres schémas thérapeutiques dans les cas d'AR<sup>8</sup>. Les lignes directrices du RCA précisent que le prix de chaque colonne ProSORBA à usage unique s'établit à 1 450 \$CAN. Le traitement suppose également les coûts subordonnés à l'équipement jetable, à l'installation et au fonctionnement, qui s'élèvent à environ 250 \$ par séance. Selon cette estimation, le coût de chaque série de traitements s'établirait à plus de 20 000 \$CAN au Canada. Les patients, pour la plupart, devront subir plusieurs séries de traitements<sup>8</sup>. Au Canada, la Société d'Arthrite estime que le coût annuel du traitement faisant appel à de nouvelles pharmacothérapies, comme l'étanercept et

l'infliximab, s'établirait entre 15 000 et 20 000 \$CAN<sup>4</sup>. Il en coûte environ 3 600 \$CAN pour un traitement annuel reposant sur un nouveau médicament contre l'arthrite rhumatoïde, le léflunomide.

Selon une estimation de Griffith et Slurzberg, les coûts médicaux directs annuels de l'administration du traitement faisant appel à la colonne ProSORBA aux États-Unis s'établissent à 25 000 \$US par patient. Ces auteurs signalent que la rentabilité de ce traitement dépendra de la population de patients auprès desquels il sera appliqué et des autres modalités thérapeutiques auxquelles ils auront accès<sup>9</sup>.

## Taux d'utilisation

Les besoins thérapeutiques non satisfaits des patients atteints d'AR grave et les questions d'admissibilité et d'observation influenceront sur la diffusion de la colonne ProSORBA. À en juger par les résultats des essais cliniques, l'intervention pourrait être associée à un important taux d'abandon. En outre, les contre-indications relatives à certains patients qui sont atteints d'autres troubles médicaux resserreront les conditions requises pour recevoir ce traitement. Les politiques concernant le financement par le secteur public de cette technologie en influenceront également la diffusion. Il est aussi possible que les changements d'utilisation des traitements par immunoabsorption avec la PAS, qui sont proposés tandis qu'on fait de nouvelles découvertes quant au mécanisme d'action grâce auquel la colonne ProSORBA entraîne une réaction thérapeutique, aient une incidence sur la diffusion de cette technologie.

## Activités dans le domaine

De nombreux nouveaux médicaments contre l'arthrite rhumatoïde ont récemment été lancés. Nombre d'autres en sont à divers stades de la mise au point. Ces médicaments comprennent un MARTF, le léflunomide (Arava<sup>MD</sup>) et des produits biologiques comme l'étanercept (Enbrel<sup>MD</sup>), l'infliximab (Remicade<sup>MD</sup>) et l'anakinra (Kineret<sup>MC</sup>).

## Les données probantes

Les preuves les plus solides qui appuient l'efficacité de la colonne ProSORBA proviennent d'une étude contrôlée par placebo et randomisée à double insu qui a été réalisée aux États-Unis<sup>10-12</sup>. En moyenne, à l'inscription, les participants de l'essai clinique avaient reçu un diagnostic d'AR 15,5 ans plus tôt et n'avaient pas répondu à 4,2 pharmacothérapies administrées en deuxième intention. Quarante-sept patients ont reçu le traitement faisant appel à la colonne ProSORBA et 44

patients ont reçu le pseudotraitement (aphérèse seulement). L'efficacité a été évaluée sept à huit semaines après la fin du traitement. On considérait que les patients qui satisfaisaient au moins aux critères de réponse ACR 20 avaient répondu au traitement. (L'ACR 20 est une mesure de l'American College of Rheumatology qui signifie une amélioration de 20 % du nombre d'articulations sensibles à la pression et enflées et de trois des cinq mesures de résultats suivantes : l'évaluation globale de la maladie par le patient et le médecin, la douleur, l'incapacité et les protéines de l'inflammation<sup>13</sup>. Un document d'orientation pour l'industrie de la FDA constitue un guide utile au sujet des types de mesures de résultats utilisées et des affirmations connexes sur lesquelles l'élaboration des traitements contre l'AR est fondée<sup>14</sup>).

L'essai clinique a été interrompu après que 91 patients aient été traités, car l'efficacité de l'intervention avait été démontrée<sup>11</sup>. Quinze (31,9 %) des participants du volet de traitement par colonne ProSORBA ont présenté une amélioration conforme aux critères de l'ACR, comparativement à cinq (11,4 %) des participants qui ont reçu le pseudotraitement<sup>10</sup>. Le suivi réalisé auprès de ces patients indiquait que la durée médiane de la réponse au traitement s'établissait à 32 semaines. Trois des dix-sept premiers participants ayant présenté une réponse thérapeutique satisfaisaient encore aux critères de réponse 84 semaines après le traitement. Il convient aussi de signaler que les patients atteints d'AR grave qui étaient tenus pour des personnes ayant répondu au traitement n'ont pas reçu de MARTF au cours du suivi. Ils n'ont donc pas pris de MARTF pendant 32 semaines.

Les résultats définitifs de l'essai clinique portaient sur les 68 patients (sur 99) qui ont reçu tous les traitements et se sont prêtés au suivi<sup>11</sup>. Au nombre de ces patients, 15/36 (41,7 %) des personnes ayant reçu l'intervention faisant appel à la colonne ProSORBA ont répondu au traitement, comparativement à 5/32 (15,6 %) des patients ayant reçu le pseudotraitement ( $p \leq 0,003$ ). En se fondant sur le principe de vouloir traiter, 15/52 (28,9 %) des patients ayant reçu l'intervention faisant appel à la colonne ProSORBA ont répondu au traitement comparativement à 5/47 (10,6 %) des patients qui ont reçu les pseudotraitements ( $p = 0,005$ ).

On disposait de résultats au sujet de 37 des 40 patients qui se sont prêtés à un deuxième cycle de traitement faisant appel à la colonne ProSORBA. Sept des dix personnes qui avaient répondu au premier cycle de traitement ont également répondu au deuxième. Six personnes qui n'avaient pas répondu au traitement dans la phase 1 ne présentaient toujours pas

de réponse thérapeutique au cours du deuxième cycle. Au nombre des 21 patients qui avaient reçu un pseudotraitement dans le cadre de la phase 1, 10 satisfaisaient aux critères ACR 20 et 6 satisfaisaient aux critères ACR 50 (amélioration de 50 %) après avoir reçu le traitement faisant appel à la colonne ProSORBA<sup>12</sup>.

Un essai clinique contrôlé multicentres canadien portant sur l'intervention faisant appel à la colonne ProSORBA appliquée en concomitance avec un traitement par MARTF (méthotrexate) est en cours (Ken d'Entremont, Medexus Inc. : communication personnelle, le 8 novembre 2001).

## Effets indésirables

Medexus signale qu'il faudrait signaler toute éruption, qui pourrait indiquer une angéite (inflammation des vaisseaux sanguins) et commander l'interruption du traitement faisant appel à la colonne ProSORBA<sup>15</sup>.

Dans l'étude réalisée par Felson et ses collaborateurs, cinq des neuf patients qui ont subi la pose d'un cathéter veineux central pour l'aphérèse ont connu des complications susceptibles de menacer la vie, comme les thromboses et l'infection<sup>10</sup>. C'est pourquoi le fabricant recommande de ne pas utiliser de cathéter veineux central. Felson et ses collaborateurs signalent également que la douleur articulaire temporaire était un effet secondaire courant tant dans les groupes de traitement que de pseudo-aphérèse<sup>10</sup>. Furst et ses collaborateurs ont constaté que des effets indésirables comme la nausée, l'éruption, le prurit et la fièvre sont survenus dans 1 à 6 % des traitements, quoiqu'il n'y avait pas de différence importante entre le groupe des participants ayant reçu l'intervention faisant appel à la colonne ProSORBA et le groupe des participants ayant reçu le pseudotraitement au chapitre des effets indésirables<sup>11</sup>.

Il est possible que les patients qui subissent le traitement faisant appel à la colonne ProSORBA soient exposés à un risque accru de saignement, en raison de l'héparine qui filtre à travers la colonne (enduite d'héparine pour éviter la formation éventuelle de caillots lorsque le plasma la traverse)<sup>16-17</sup>.

L'aphérèse est relativement sans danger<sup>18</sup>, mais il faudrait tenir compte des événements indésirables associés avec cette intervention effractive. Selon le site Web de Medexus, la plupart des événements indésirables, qui sont « transitoires et traitables » - comme l'anémie, l'hypotension et la fatigue - sont attribuables à l'aphérèse.

## Questions d'implantation

La colonne ProSORBA pourrait constituer une solution pour les patients qui souffrent d'un trouble gravement invalidant que d'autres modalités thérapeutiques ne parviennent pas à soulager. Néanmoins, on ne sait toujours pas quel est son rôle par rapport aux autres traitements nouveaux. L'efficacité de la colonne ProSORBA n'a pas été comparée avec celle de ces nouveaux traitements dans des études.

Selon le principe de vouloir traiter, le taux de réponse des patients atteints d'AR grave qui ont reçu le traitement dans le cadre de l'essai clinique contrôlé et randomisé était modeste (<30 %). Les patients atteints d'AR depuis longtemps pourraient ne pas répondre aussi bien au traitement que ceux dont la maladie est à un stade précoce<sup>19</sup>.

La rentabilité du traitement faisant appel à la colonne ProSORBA n'a pas encore été établie<sup>10</sup>. Le traitement est coûteux, et il est possible qu'il faille le répéter pour entretenir les avantages qui en découlent. On ne sait pas encore combien de séries de traitements il faut appliquer. Comme l'indiquent les lignes directrices du RCA, « ce coût doit être pesé par rapport aux possibilités d'amélioration importante dans un sous-groupe de patients qui sont atteints d'une AR très invalidante et réfractaire aux traitements standard et qui, en plus de subir de grandes pertes sur le plan personnel, utilisent énormément de ressources en soins de santé »<sup>8</sup>.

Les lignes directrices du RCA laissent voir le rôle actuel de la technologie. Elles signalent qu'il faudrait seulement envisager l'immunoabsorption faisant appel aux colonnes contenant la protéine A pour traiter l'AR dans le contexte d'une AR active déterminée, de l'échec de l'administration de quatre MARTF, y compris le méthotrexate, de la disponibilité d'un centre de plasmaphérèse comptant un effectif suffisant, d'un accès veineux périphérique satisfaisant et du consentement éclairé par écrit du patient.

## Références

1. **The PROSORBA® Column procedure.** [Toronto]: Medexus Inc.; 2001. Available: <http://www.medexus.ca/procedure.htm> (accessed 2001 Oct 2).
2. Sasso EH, Merrill C, Furst TE. Immunoglobulin binding properties of the ProSORBA immunoadsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. **Ther Apher** 2001;5(2):84-91.
3. Sasso EH, Merrill C, Furst DT. Is release of staphylococcal Protein A (SPA) during immunoadsorption therapy of rheumatoid arthritis related to clinical response? **Arthritis Rheum** 2000;43(9 Suppl):S290.
4. **Rheumatoid arthritis.** [Toronto]: The Arthritis Society; 2001. Available: <http://www.arthritis.ca/types%20of%20arthritis/ra/default.asp?s=1> (accessed 2001 Oct 2).
5. Young A, Williams P, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. How many patients with early rheumatoid arthritis are likely to need TNF-a

- blocking drugs? Results from a prospective study of 926 patients over 5 years. **Arthritis Rheum** 2000;43(9 Suppl):S227.
6. **Rheumatoid arthritis - an overview.** Redmond (WA): Fresenius HemoCare Inc.; 2000. Available: <http://www.freseniushc.com/media/background.html> (accessed 2 Oct 2001).
  7. **Rheumatoid arthritis.** New York: Nidus Information Services, Inc.; 2001. Available: [http://www.well-connected.com/\\_reports/doc48full.html](http://www.well-connected.com/_reports/doc48full.html) (accessed 2001 Nov 5).
  8. Haraoui B, Bernatsky S, Thorne C, Lacaille D, Bell M. Guidelines for the use of extracorporeal immunoadsorption using a Protein A column for the treatment of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.** In press.
  9. Griffiths RI, Slurzberg JE. Cost-effectiveness of proSORBA column therapy for rheumatoid arthritis: a framework for analysis. **Ther Apher** 2001;5(2):105-10.
  10. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, et al. The ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. **Arthritis Rheum** 1999;42(10):2153-9.
  11. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoadsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. ProSORBA Trial Investigators. **Ther Apher** 2000;4(5):363-73.
  12. Gendreau RM. A randomized double-blind sham-controlled trial of the ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. **Ther Apher** 2001;5(2):79-83.
  13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1995;38(6):727-35.
  14. **Guidance for industry: clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA).** Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 1999. Available: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/rheumcln.pdf> (accessed 25 Jan 2002).
  15. **Clinical experience.** [Toronto]: Medexus Inc.; 2001. Available: <http://www.medexus.ca/proSORBA2a.htm> (accessed 2001 Nov 5).
  16. Kunkel JF, Sarode R, Verba M, Yomtavian R. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoadsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis. **Transfusion** 2000;40(6):697-701.
  17. Moolten DN, Blumenstein MS. Changes in partial thromboplastin time (PTT) following infusion of plasma treated with the ProSORBA™ column in patients with rheumatoid arthritis. **Transfusion** 2000;40(10Suppl):51S-2S.
  18. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randell MJ, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. **Transfusion** 1999;39(3):282-8.
  19. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. **Arthritis Rheum** 2000;43(1):22-9.

Ce résumé a été préparé par le Dr David Hailey, Ph.D. et M<sup>me</sup> Leigh-Ann Topfer, M.B.S.I., de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs :

Dr Joanne Homik  
Département de médecine, Université de l'Alberta  
Dr Paul Fortin  
Réseau universitaire de santé, Université de Toronto  
Dr George Wells  
Département d'épidémiologie et de médecine sociale,  
Université d'Ottawa  
M. Ken D'Entremont  
Medexus Inc.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention de poste-publications : 40026386