

2

Comment suivre un patient traité par rituximab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Initiation du rituximab

- **Deux types de posologies sont possibles dans la PR :**

- Chez les patients en échec d'au moins un traitement par anti-TNF α , le rituximab est administré de façon séquentielle en deux perfusions de 1g à 14 jours d'intervalle ⁽¹⁾.
- Chez les patients en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel, deux schémas ont été évalués :
 - le schéma classique de deux perfusions de 1g à 14 jours d'intervalle
 - un schéma « allégé » de deux perfusions de 500 mg à 14 jours d'intervalle ⁽²⁾.

Ces deux schémas ont montré une efficacité supérieure au placebo. Dans l'étude comparant ces deux modalités de perfusions (1g versus 500 mg) au placebo, le pourcentage de patients répondant aux critères ACR 20 et ACR 50 était similaire dans les deux groupes rituximab. En revanche, le pourcentage de patients répondant aux critères ACR 70 était supérieur dans le groupe ayant reçu le schéma classique (2x 1 g) de rituximab par rapport au groupe avec schéma allégé (2x 500 mg) ⁽²⁾.

- **La réponse thérapeutique** observée est supérieure lorsque l'administration de rituximab est combinée au méthotrexate, à des posologies entre 10 et 25 mg semaine, comparée au rituximab seul. Même si le rituximab n'a eu l'AMM qu'en association avec le méthotrexate, il faut noter que le rituximab en monothérapie a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo ⁽³⁾.

- Il existe également des données concernant l'association du rituximab avec le léflunomide. Une analyse de 10 registres européens de patients initiant un traitement par rituximab a retrouvé 1195 patients traités par RTX+MTX, 177 par RTX+LEF et 505 par rituximab seul ⁽⁴⁾. Il y avait significativement plus de patients qui obtenaient une bonne réponse EULAR à 6 mois dans le groupe RTX+LEF (29,1%) que dans le groupe RTX+MTX (21,1%, p=0,02) et que dans le groupe RTX monothérapie (19,3%, p=0,01). Les résultats étaient similaires à 1 an. Le taux d'effets secondaires était de 10,2% dans le groupe RTX+LEF, 13,2% dans le groupe RTX+MTX et 13,9% dans le groupe RTX ⁽⁴⁾.

- L'efficacité de l'association RTX+LEF a été confirmée par l'étude AMARA présentée à l'ACR 2016 ⁽⁵⁾. Il s'agit du 1^{er} essai contrôlé randomisé comparant l'association rituximab 2 x 1000 mg + léflunomide (n=93) et placebo + léflunomide (n=47). Les critères d'inclusion étaient des patients souffrant de PR active avec réponse inadéquate au LEF (DAS28>3,2 et 3 articulations gonflées et douloureuses), maximum 2 biomédicaments et 3 DMARDS au préalable incluant le léflunomide. Le rituximab était plus efficace que le placebo à la semaine 16 : réponse

ACR20=51,6% pour le rituximab vs 23,4% ($p<0,05$) et réponse ACR50=31,2% pour le RTX vs 14,9% pour le placebo ($p<0,05$). Dans la 2^{ème} partie de l'étude, les patients de chaque groupe étaient ensuite randomisés pour être retraités soit par RTX 2 x 1000 mg, soit par RTX 2 x 500 mg. Pour les patients initialement traités par RTX 2 x 1000 mg ($n=60$), il n'y avait pas de différence entre les deux doses de retraitement. Pour les patients initialement traités par placebo, qui avaient bien répondu et qui étaient rentrés dans la phase 2 ($n=24$), il y avait une nette supériorité de la dose 2 x 1000 mg avec une diminution de DAS28 à la semaine 52 de -2,46 pour le groupe 2x1000 mg vs -2,42 pour le groupe 2x500 mg. En conclusion, l'association RTX + LEF est plus efficace que LEF seul. En traitement d'induction, 2 x 1000 mg est la dose la plus efficace. En cas de retraitement, 2 x 500 mg est cliniquement aussi efficace que 2 x 1000 mg ⁽⁵⁾.

- **Afin de limiter les réactions allergiques**, une perfusion de methyl-prednisolone de 100 mg est associée à celle de rituximab. Elle est fortement recommandée au cours de la 1^{ère} perfusion de chaque cycle, comme le montre l'étude DANCER, et est conseillée au cours de la 2^{ème} perfusion du cycle ⁽⁶⁾. Au delà, le bénéfice de la corticothérapie n'est pas démontré.

- **Chez les patients répondeurs**, la durée de l'efficacité du rituximab (2 x 1g) est en moyenne de 6 à 9 mois mais peut largement dépasser ce délai chez certains patients ⁽⁷⁾.

Quel suivi après un traitement par le rituximab ?

Le suivi a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

- **Évaluation de l'efficacité du rituximab**

- L'évaluation de l'efficacité du traitement sera clinique, biologique et radiologique. Cette évaluation ne diffère pas du suivi habituel des PR. En suivant les recommandations de pratique clinique ⁽⁸⁾, les données cliniques minimales à recueillir sont :

- ▷ les éléments nécessaires pour le calcul du DAS 28 ou du SDAI, ou au moins des paramètres objectifs tels que le nombre d'articulations gonflées et la CRP ⁽⁹⁾
- ▷ la liste des autres localisations symptomatiques articulaires et péri-articulaires
- ▷ la recherche de manifestations extra-articulaires
- ▷ la durée du dérouillage matinal
- ▷ l'existence de réveils nocturnes.

- Les données biologiques minimales à recueillir sont la vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive.

- L'évaluation échographique n'est pas recommandée mais elle peut être utile pour juger du niveau de rémission clinique.

• Dans la majorité des essais thérapeutiques, l'efficacité du traitement était mise en évidence 16 semaines après la 1^{ère} perfusion ⁽¹⁻³⁾. Cependant, l'efficacité peut apparaître plus précocement entre le 2^{ème} et le 3^{ème} mois. Il faut savoir que la prémédication avec les corticoïdes induit une réponse rapide, habituellement transitoire avant la 8^{ème} semaine ⁽¹⁰⁾.

● **Évaluation de la tolérance du rituximab**

▷ Hémogramme

Le seul élément de suivi biologique justifié par le rituximab est un hémogramme tous les 3 mois en raison des risques de neutropénie tardive observée chez près de 8% de patients traités par le rituximab pour un lymphome.

▷ Dosage des IgG

Bien qu'il ne soit pas indispensable pour juger de l'efficacité ou initier un retraitement, d'après le RCP, de doser le taux d'immunoglobulines, le dosage des IgG avant retraitement est utile en cas de retraitements itératifs pour dépister des patients qui pourraient avoir un risque infectieux augmenté. Il est donc recommandé de l'effectuer avant le début du traitement et avant chaque cycle (voir fiches « Bilan pré-thérapeutique » et « Retraitement »).

▷ Comptage des lymphocytes B circulant - phénotypage

L'évaluation des lymphocytes B circulants avant chaque cycle de traitement, même si elle n'a pas démontré aujourd'hui son intérêt en terme de prédiction de réponse, pourrait être utile en cas de retraitements itératifs pour dépister des patients qui pourraient avoir un risque infectieux augmenté, ou pour ceux ayant présenté une infection sévère (voir fiches « Bilan pré-thérapeutique » et « Retraitement »). Ce dosage n'est aucunement recommandé de manière systématique et doit être discuté au cas par cas.



Ce suivi biologique doit également tenir compte des traitements associés, en particulier le méthotrexate qui justifie un suivi biologique spécifique.

Références

1. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
2. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
3. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
4. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71:374-7.

5. Behrens F, Rossmanith T, Koehm M, Alten R, Aringer M, Burmester G, Feist E, Krüger K, Müller-Ladner U, Rubbert-Roth A, Wassenberg S, Tony HP, Kellner H, Backhaus M, Burkhardt H. Effectiveness of Different Dosages of Retreatment of Rituximab in Combination with Leflunomide: Results from a Multicenter Randomized Placebo Controlled Investigator Initiated Clinical Trial in Active Rheumatoid Arthritis (Amara-Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-different-dosages-of-retreatment-of-rituximab-in-combination-with-leflunomide-results-from-a-multicenter-randomized-placebo-controlled-investigator-initiated-clinical-trial-in-active/>. Accessed November 22, 2016.
6. Yun H, Xie F, Beyl RN et al. The Risk of Hypersensitivity Associated with Biologic Use among Medicare Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Nov 3. [Epub ahead of print]
7. Van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl 2):510.
8. Pham T, Gossec L, Fautrel B et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72:222-8.
9. Smolen JS. What is the place of recently approved T cell-targeted and B cell-targeted therapies in the treatment of rheumatoid arthritis? Lessons from global clinical trials. *J Rheumatol Suppl* 2007;79:15-20.
10. Smolen JS, Keystone EC, Emery P et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.