Recommandations pour les traitements de fond anti-CD 20 : Rituximab (MabThera®, Rixathon®, Truxima®, Ruxience®) et Obinutuzumab (Gazyvaro®)

REMARQUE PRELIMINAIRE

Les patients atteints d'une maladie rhumatismale inflammatoire chronique qui ont besoin d'un traitement de fond devraient voir au moins une fois par an un rhumatologue pour avis. L'établissement de l'indication en vue du choix de l'agent thérapeutique à utiliser pour le traitement de fond, ainsi que toute modification de ce dernier, requièrent la consultation d'un spécialiste.

Il convient que les patients traités par anti-CD20 soient inclus dans le registre SCQM par leur rhumatologue.

EXAMENS DE CONTROLE

Anamnèse / examen clinique

- Infections, tumeurs, lésions cutanées
- Réaction allergique
- SCQM : contrôle annuel avant le début du traitement, contrôles intermédiaires au bout de 3 et 6 mois après l'administration de Rituximab (RTX), puis contrôles annuels (avec radiographies des mains et des pieds un et deux ans après le traitement initial)

Analyses de laboratoire / radiographies

Date **Examen**	**Avant le début du traitement**	**Avant le retraitement**	**Après 3 et 6 mois**
Formule sanguine CRP, VS	+ +	+ +	+ +
IgG, IgM	+	+	
Facteur rhumatoïde, anti-CCP en cas de PR ANA, anti-DNAds en cas de néphrite lupique	+		
Sérologie VHB et VHC	+		
Recherche CD19 par FACS		Facultative	Facultative (après 3 mois)*
Radiographie du thorax	+		

* Facultative pour documenter la déplétion en lymphocytes B

Analyses de laboratoire supplémentaires selon les co-médications

POSOLOGIE

- PR : Un cycle de traitement par RTX se compose de deux perfusions i.v. de 1000 mg chacune, espacées de deux semaines, tous les 6 mois. En cas de réponse optimale avec rémission ou très faible activité de la maladie, la dose de retraitement peut être réduite à 1000 mg par cycle de traitement (1 x 1000 mg ou 2 x 500 mg / 14 jours). Des études contrôlées suggèrent que des doses encore inférieures (« ultra-low doses » 1 * 500 mg ou 1 * 200 mg) pourraient être suffisantes pour le traitement d'entretien, chez des patients en rémission.

- Vascularite associée aux ANCA : la posologie recommandée de Rituximab pour le traitement de la vascularite associée aux ANCA est de 375 mg/m2 de surface corporelle, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse pendant 4 semaines. Mais des dosages comme pour la PR sont également utilisés ; avec 2 cycles de traitement de 1000 mg et nouveau traitement après 6 mois avec 500 mg par cycle de traitement.

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

- **Néphrite lupique :** Un cycle de traitement par Obinutuzumab (OBIN) se compose de deux perfusions i.v. de 1000 mg chacune, espacées de deux semaines, tous les 6 mois.

RETRAITEMENT

La décision d'instaurer ou non un retraitement d'anti-CD20 doit être prise sur la base de la réponse au traitement et de l'évolution clinique de la maladie.

Pour la PR, les patients peuvent être répartis en trois groupes en fonction de leur réponse au traitement :

1. absence de réponse
2. réponse partielle avec persistance d'une activité résiduelle de la maladie
3. réponse optimale avec obtention d'une activité de la maladie faible ou d'une rémission

La date à laquelle doit être programmé le retraitement varie pour ces groupes de patients :

Type de réponse au traitement	**Critères**	**Date du retraitement**	**Remarque**
Absence de réponse	▪ Amélioration du DAS28 < 0,6 ▪ Absence d'au moins une réponse EULAR modérée	▪ AUCUN retraitement si d'autres options thérapeutiques sont disponibles ▪ Envisager éventuellement un retraitement en l'absence d'alternatives thérapeutiques	▪ Cycles thérapeutiques ultérieurs seulement en cas d'obtention d'une réponse lors du 2e cycle
Réponse partielle, persistance d'une activité résiduelle	▪ Amélioration du DAS28 > 0,6 ▪ DAS28 ≥ 3,2 ▪ (càd au moins une réponse EULAR modérée)	▪ Retraitement au bout de 6 mois afin d'optimiser la réponse	▪ Envisager d'autres options thérapeutiques si la maladie reste active après le retraitement
Réponse optimale avec une rémission ou une faible activité de la maladie	▪ DAS28 < 2,6 ou < 3,2	▪ Attendre et surveiller ▪ Retraitement en présence des premiers signes de reprise de l'activité de la maladie, au plus tôt 6 mois après le 1er cycle	▪ Bien informer le patient des symptômes d'une augmentation de l'activité ▪ Consultation du médecin tous les 3 mois ▪ Retraitement AVANT toute poussée de PR

Vous trouverez le Swiss Consensus Statement complet avec les recommandations de rethérapie avec RTX en PR sous le lien suivant : http://www.smw.ch/index.php?id=smw-2010-13073

La posologie du RTX peut-être réduite chez les patients ayant bien répondu cycle initial de RTX (réponse optimale ou réponse partielle). Le retraitement se faire soit avec un nouveau cycle de 2 x 1000 mg, avec une perfusion unique de 1000 mg ou un cycle avec deux perfusions de 500 mg (Ann Rheum Dis. 2014 Aug ;73(8):1508-14)

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS INDESIRABLES

Effet indésirable Examen	Interruption transitoire	Arrêt définitif
Réactions dues à la perfusion	+*	+*
Infections	+**	(+**)

* Les symptômes indiquant une réaction aiguë due à la perfusion sont des démangeaisons, de la fièvre, de l'urticaire / un exanthème, des frissons, des éternuements, un œdème de Quincke, une irritation de la gorge, de la toux et des bronchospasmes.
Une prémédication par la prednisolone administrée par voie i.v. réduit la fréquence et la sévérité de ces réactions. En cas de régression complète des symptômes après l'arrêt de la perfusion, cette dernière peut être reprise à une vitesse réduite de 50%. En cas de réactions sévères dues à la perfusion, arrêter le traitement.

** L'incidence des infections cliniquement significatives était de 0,05% par année-patient chez les patients traités par RTX et donc légèrement plus élevée qu'au sein d'une population à l'étude comparable qui a reçu un placebo. Les infections les plus fréquentes ont touché les voies respiratoires supérieures ainsi que les voies urinaires. Les infections opportunistes, y compris les cas de tuberculose, n'étaient toutefois pas plus fréquentes sous traitement par RTX. Lors d'infections sévères, ne pas administrer RTX.

INDICATION

- Admission par les caisses-maladie : polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, après échec d'un ou plusieurs traitements par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).
- Vascularite associée aux ANCA sévère active (granulomatose avec polyangéite, aussi appelée granulomatose de Wegener – et polyangéite microscopique) en combinaison avec des corticostéroïdes.
- L'OBIN est indiqué en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) pour le traitement des patients adultes atteints de néphropathie lupique active de classe III ou IV, avec ou sans NL de classe V associée.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition. En cas d'hypersensibilité avérée au rituximab, possibilité est de passer à une agent anti-CD20 tel que l'Ocrelizumab (Ocrevus®) pour lequel des études existent dans la PR, ou l'Obinutuzumab (Gazyvaro®) pour lequel il y a des études dans la néphrite lupique, mais seulement après autorisation par le médecin conseil (indication hors AMM)
- Patients présentant une infection sévère active
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV de la NYHA)
- Grossesse et allaitement
- Contre-indication relative en présence d'une hypogammaglobulinémie (données limitées concernant l'innocuité dans un tel cas)

MESURES DE PRECAUTION

- Administration prophylactique de 100 mg de méthylprednisolone par voie i.v., d'un antihistaminique (ex. : 2 mg de clémastine par voie i.v.) et de paracétamol (1 g par voie orale), 30 minutes avant la perfusion afin de prévenir les réactions dues à la perfusion.
- Après l'administration d'un anti-CD20, attendre au moins 8 semaines avant de débuter un traitement par un anti-TNF.

Vaccinations préventives

- Mettez à jour les vaccinations du patient (voir les recommandations de vaccination), si possible avant de commencer l'anti-CD20 . Idéalement, effectuer les vaccinations au moins quatre semaines avant l'administration de RTX.
- La protection conférée par un vaccin peut être réduite lorsque ce dernier est administré après les perfusions d'un anti CD20.
- Ne pas utiliser de vaccins vivants tant que le taux de lymphocytes B est réduit.

INTERACTIONS

- Aucune interaction connue avec le méthotrexate
- Aucune donnée disponible sur les interactions avec les anti-TNF

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

MECANISME D'ACTION

RTX est un anticorps monoclonal chimérique (souris/homme) qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 localisé sur les pré-lymphocytes B et les lymphocytes B matures, et qui provoque une lyse cellulaire des lymphocytes B.

L'OBIN est un anticorps anti-CD20 IgG1 recombinant monoclonal humanisé

La régénération des lymphocytes B dans le sang périphérique est très variable d'un individu à l'autre, mais le nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique recommence à augmenter chez la majorité des patients à partir de la 24^{e} semaine.

PRÉPARATIONS ET COÛTS

MabThera® flacons 100mg, 500mg
Rixathon® flacons 100mg, 500mg
Truxima® flacons 100mg, 500mg
Ruxience® flacons 100mg, 500mg
Gazyvaro® flacons 1000 mg (40 ml)

Coûts (liste des spécialités) : http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)