

MABTHERA® (rituximab)

(1185 cas en indications hors référentiels en **2014**,

soit 26% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

[MISE A JOUR 2017 : les modifications et/ou additifs à la version précédente de 2016 sont signalées en bleu dans le texte.](#)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS **CANCERO** (hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

= 594 cas au total, 19 indications (>10 cas) représentant 427 cas soit 72% (source données CBUS 2014)

Les données 2015 ayant été transmises après l'analyse 2014, le nombre de cas 2015 a été intégré dans le tableau après le chiffre 2014 ;

Toutes les indications 2014 ont été retrouvées en 2015 ; aucune nouvelle indication n'est apparue.

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

1

AGEPS-EPBU-UF ESBUI V : validé / SAS : Sursis à statuer en attente d'avis experts ou nouvelles données / NRC : non recommandé / IdD : insuffisances de données

Cotation des indications selon la HAS] 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3, séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur/ année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2014/2015	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
LYMPHOMES						
LYMPHOMES NON HODGKINIENS						
Lymphomes b matures						
LNH folliculaire (situations diverses) stades hors AMM indolents, stades I et II * en première ligne en induction en association avec chimiothérapie - autres protocoles que R-CHOP et R-CHVP	IdD	A	Schulz 2007 (MA) Cette méta analyse Cochrane sur 7 études (incluant uniquement des lymphomes indolents: 1480 patients à lymphomes folliculaires et 260 à lymphomes du manteau, 121 lymphomes restant étaient décrits comme autres indolents) comportait 5 études traitant des patients en première ligne à stade avancés III et IV et 2 études (dont une de maintenance) incluait des patients en rechute ou réfractaire. Elle a comparé chimiothérapie+ rituximab vs chimiothérapie seule sur les lymphomes du manteau et les	<u>Indications IV monothérapie en première ligne</u> <u>Pour mémoire AMM :</u> - stade III IV monothérapie -si chimiorésistance -ou à partir de la 2 ^{ème} rechute après chimiothérapie - stade III IV associé à une chimiothérapie en 1ere ligne (ss cut/IV) - répondant à un traitement d'induction : traitement d'entretien (pas de stade précisé) (ss cut/ IV)	69 /27	10284 € minimum 375 mg/m ² J1 de chaque cycle pendant 6 cycles + deux doses de plus pour CHOP et FCM (induction) puis toutes les 8 semaines (maintenance)

<p>R-CHVP</p> <p>R-CHOP</p> <p>*1^{ère} ligne Monothérapie induction</p>	<p>IdD</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>	<p>lymphomes folliculaires indolents) et a montré un <u>taux de survie globale augmenté chez les patients à lymphomes indolents en particulier sur le sous-groupe des lymphomes folliculaires (hazard ratio pour la mortalité 0,63)</u> et du manteau (dans ce dernier cas, la très grande hétérogénéité des études rend moins fiable le bénéfice observé sur la survie).</p> <p>Bachy 2013 Etude multicentrique (Necker, Henri Mondor) ouverte randomisée sur 358 patients grade 1, 2,3a (10% de stade II) comparant CHVP-interféron vs R-CHVP interféron, suivi sur 8,3 ans, <u>amélioration significative de la survie prolongée sans évènement (PEFS) p= 0,0004</u></p> <p>Federico 2013 (ERC) Etude randomisée multicentrique en ouvert, 534 patients stades II (8 à 10%) à IV, avec un suivi moyen de 34 mois a comparé R-CVP vs R-CHOP et R-FM. <u>RCHOP et RFM étaient supérieurs à RCVP en ce qui concerne le temps pour échec de traitement sur 3 ans et la survie sans progression. RCHOP de plus a un meilleur ratio bénéfice risque.</u></p> <p>Ardeshna 2016 (ERC) Etude randomisée multicentrique en ouvert de phase III sur 379 patients asymptomatiques GRADES 1, 2 et 3a et stades II à IV ayant comparé surveillance vs rituximab en induction vs rituximab en induction +</p>			<p>13720 € 375mg/m² x 8</p> <p>860 € 375 mg/m² 1 fois par semaine pendant 4 semaines (induction), + 20568 € x 12 (tous les deux mois pendant 2 ans maintenance)</p>
--	------------	----------------------------	--	--	--	--

<p>*en rechute ou consolidation en association avec la bendamustine (R-B)</p>	<p>V</p>	<p>A</p> <p>maintenance. <u>78% des patients du groupe induction n'ont pas nécessité de traitement radiothérapie ou chimiothérapie à 3 ans par rapport au groupe surveillance, mais il n'y avait pas de différence avec le groupe maintenance.</u> En ce qui concerne <u>la qualité de vie, il n'y a pas de différence pour le groupe induction vs surveillance par contre il y en a une pour le groupe maintenance.</u></p> <p>Martinelli 2010 (ERC) Etude randomisée comparant rituximab seul en induction vs rituximab induction + maintenance sur un suivi moyen de 9,5 ans chez 202 patients tous STADES confondus en première ligne ou deuxième ligne de traitement. <u>Une rémission à long terme est observée dans le groupe maintenance</u> particulièrement si les patients n'avaient pas été traités auparavant et répondaient bien au traitement d'induction. <u>La survie moyenne sans évènement était de 24 mois vs 13 mois (induction seule).</u> A 8 ans, les patients sans évènements étaient de 5% vs 27% dans le groupe maintenance.</p> <p>A</p> <p>Rummel 2016 (ERC) Une étude randomisée de non infériorité ouverte de phase III comparant BR vs fludarabine + rituximab sur 219 patients à lymphome en rechute (dont 50% en lymphome folliculaire de stade III et IV et 21% de lymphome du manteau) a montré une non</p>			<p>1515€ 375 mg/m² à J1</p>
---	----------	--	--	--	---

			infériorité quant à la survie sans progression à 1 an (p<0,0001), sur un suivi de 96 mois une survie moyenne sans progression de 34,2 mois vs 11,7 mois, p<0,0001. La tolérance était identique dans les deux groupes.			
LNH cérébral en association avec méthotrexate (MTX) et/ou autres antinéoplasiques	V	A	<p>Ferreri 2016 (ERC) Etude randomisée en ouvert multicentrique européenne de phase II comparant sur 219 patients methotrexate/cytarabine/thiotepa/rituximab vs methotrexate/cytarabine seul vs methotrexate/cytarabine/rituximab. <u>Le taux de rémission complète était de 49% vs 23% vs 30%, si on incluait les rémissions partielles les taux passaient à 87% vs 53% vs 74%.</u> <u>A 30 mois de suivi médian, les taux de survie sans progression s'élevaient à 59% vs 29% vs 43%. Les survies globales étaient de 67% vs 36% vs 52%.</u> <u>La toxicité hématologique de grade 4 était plus fréquente dans le groupe matrix mais les infections étaient similaires dans les trois groupes.</u></p>	Indication IV : lymphomes cérébraux primitifs en rechute, en association à une chimiothérapie ou primitifs nouvellement diagnostiqués, avant radiothérapie : chimiothérapie d'induction par rituximab en association à une chimiothérapie	16/36	<p>10284 € 375 mg/m² x 6 au moins</p>
		C	<p>Holdhoff 2014 Etude de cohorte rétrospective sur 81 patients recevant MTX vs R-MTX sur plus de quatre ans. <u>Le rituximab augmente la réponse complète (73% vs 36%, p = 0,0145) et le taux de survie global ainsi que la survie sans progression (4,5 mois vs 26,7 mois, p=0,003).</u></p>			<p>20568 € 375 mg/m² à chaque mois pendant 12 mois</p>
		C				5142 €

			<p>Birnbaum 2012 Etude observationnelle rétrospective monocentrique sur 36 patients en première ligne comparant MTX IFO à R-MTX IFO <u>Une augmentation de la réponse complète a été observée (100 vs 68,4% p=0,04), de plus la survie sans progression à 6 mois était également plus élevée dans le groupe rituximab (94,1% vs 56,3%, p= 0,04)</u></p>			375 mg/m ² J0 pendant les trois premiers cycles
LNH extraganglionnaire des zones marginales des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses (MALT)	IdD	<p>A</p> <p>Zucca 2013 (ERC) Etude randomisée sur 5 ans R –chlorambucil vs chlorambucil seul sur 227 patients non éligibles ou ne répondant pas aux thérapies locales sur 5 ans. Avec un suivi moyen de 62 mois, les deux traitements étaient efficaces ; <u>un meilleur taux de rémission complète (78% vs 65%, p =0,25) et un meilleur taux de survie sans évènement (68% vs 50%, p= 0,002) sont notés pour le groupe rituximab. Par contre, la survie globale à 5 ans était similaire dans les deux groupes.</u></p> <p>C</p> <p>Olszewski 2013 Etude observationnelle à partir de la banque de données SEER-Medicare sur 1134 patients traités soit par radiothérapie ou chimiothérapie (grade IE) ou rituximab seul ou associé à immunochimiothérapie (tous grades). <u>Les patients ayant reçu une thérapie systémique avait une meilleure survie si le rituximab y était associé (Hazard ratio 0,53 , p=0,017). Il n’y avait pas de différence entre ceux qui avaient reçu du rituximab seul et ceux</u></p>	<p>Indications IV : <i>LNH de type MALT</i></p>	40 /34	13720 € 375 mg/m ² x 8	NR

			<p><u>où le rituximab était associé à une chimio-immunothérapie.</u> Chez les patients âgés de grade IE, la radiothérapie était associée à un moindre risque de décès par lymphome que lors d'un traitement par radiothérapie. <u>L'ajout d'une chimiothérapie cytotoxique au rituximab en première ligne de traitement n'était pas associée à une survie augmentée.</u></p> <p>C Référentiel ONCO-Languedoc-Roussillin 2013 6 protocoles listés avec rituximab</p> <p>C Thesaurus national de cancérologie digestive 2016 R-chlorambucil, par contre le traitement d'entretien n'est pas recommandé</p> <p>C Zucca 2013 Recommandations ESMO Dans les MALT de stade IE-IIIE et IV, le rituximab peut être ajouté ou non à une chimiothérapie dans les formes symptomatiques après éradication d'<i>Helicobacter Pylori</i>. Il n' y a pas de données justifiant une maintenance par contre.</p>			
LNH zones marginales - R-bendamustine en première ligne	IdD	A	<p>Rummel 2013 Cet essai clinique ouvert multicentrique (81 centres en Allemagne) randomisé de non infériorité a comparé en première ligne (stade III ou IV) bendamustine + rituximab (261 patients) versus R-CHOP (253 patients) englobant plusieurs types de lymphomes (folliculaire 53%, manteau 18% et marginal 14%) sur un suivi moyen de 45 mois . <u>Le traitement R-bendamustine était supérieur par une augmentation de la survie sans</u></p>	<u>Indications IV : lymphome de la zone marginale en association</u>	21/24	

<p>- R-bortezomib en rechute</p> <p>- Monothérapie en induction et maintenance</p> <p>- En rechute ou consolidation en association avec la bendamustine (R-B)</p>	<p>V</p>	<p>B</p> <p>De Vos 2009 Etude de safety randomisée multicentrique phase II sur 81 patients en rechute ou réfractaire, toutes les semaines vs toutes les deux semaines sur lymphomes indolents folliculaire ou zone marginale (11 cas). <u>Le protocole toutes les semaines semble mieux toléré</u>. Le taux de réponse global était de 49% vs 43%.</p> <p>C</p> <p>Kalpadkis 2013 Etude rétrospective sur zone marginale splénique sur 85 patients rituximab en induction et maintenance (58 patients) vs splénectomie seule (27 patients). Le taux de survie global et la survie sans progression était de 92% vs 77% et de 73% vs 58% en faveur du rituximab. Le rituximab est très efficace et bien toléré et peut se substituer à la splénectomie en première ligne de choix.</p> <p>A</p> <p>Rummel 2016 (ERC) Une étude randomisée de non infériorité ouverte de phase III comparant BR vs fludarabine + rituximab sur 219 patients à lymphome en rechute dont 18 cas (9%) de</p>			<p>6860 € <i>375 mg/m² hebdomadaire 4 semaines</i></p> <p>10284 € <i>375 mg/m² hebdomadaire pendant 6 semaines (induction) puis</i> 10284 € à 20568 € <i>tous les deux mois pendant 1-2 ans (maintenance)</i></p> <p>1515€ <i>375 mg/m² à J1</i></p>
---	----------	--	--	--	--

			<p><u>lymphome de la zone marginale a montré une non infériorité quant à la survie sans progression à 1 an (p<0,0001), sur un suivi de 96 mois et une survie moyenne sans progression de 34,2 mois vs 11,7 mois (p<0,0001). La tolérance était identique dans les deux groupes.</u></p>		
<p>Leucémies tricholeucocytes en rechute ou réfractaire -en association</p> <ul style="list-style-type: none"> - R-fludarabine - R-pentostatine ou cladribine - monothérapie 	<p>NRC Niveau de preuve insuffisant ; autres traitements utilisés</p>	<p>C</p> <p>Gerrie 2012 15 patients traités en association avec la fludarabine : après un suivi de 35 mois, 14 patients restaient sans progression de la maladie ; à 5 ans le taux de survie sans progression était de 89% et le taux global de survie de 83%</p> <p>C</p> <p>Else 2011 18 patients avec un taux de réponse complète de 89%, à 36 mois les 16 répondeurs restaient en réponse complète.</p> <p>C</p> <p>Thomas 2003 15 patients, taux de réponse 80%, 53% rémission complète, après 32 mois 42% des répondeurs avaient à nouveau une progression de la maladie</p>		<p>11/6</p>	<p>6860 € 375 mg/m² 1 fois par mois J1 x 4</p> <p>NR</p> <p>13720 € 375mg/m² x 8</p>

<p>Lymphome diffus à grandes cellules B <u>en première ligne</u> en association</p> <p>R-ACVBP</p>	<p>V</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>	<p>Récher 2011(ERC) Etude ouverte randomisée multicentrique (France, Belgique et Suisse) de phase III comparant R-ACVBP vs R-CHOP avec un suivi moyen de 44 mois sur 380 patients. <u>R-ACVBP augmente significativement les différentes survies</u> (survie sans évènement à 3 ans 81% vs 67% ; survie sans progression 87% vs 73% ; survie globale 92% vs 84%). <u>Les effets toxiques hématologiques de grade 3-4 étaient par contre plus élevés (38% vs 9%) mais contrôlables.</u></p> <p>Ketterer 2012(ERC) Etude randomisée multicentrique (France, Suisse, Belgique) comparant ACVBP vs R-ACVBP sur 223 patients âgés de moins de 66 ans en grade I ou II avec un suivi moyen de 43 mois, <u>R-ACVBP est supérieur à ACVBP seul</u> (survie sans évènement estimée sur 3 ans 93% vs 82% ; survie sans progression estimée à 3 ans 95% vs 83%). <u>Seule la survie globale estimée sur 3 ans n'était pas significativement différente (98% vs 97%)</u></p> <p>Tout 2017 Une étude étudiant le degré d'exposition au rituximab en fonction du volume total tumoral métabolique (TMTV), de l'aire sous la courbe</p>	<p>Indication IV lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autre lymphome CD20+ de l'adulte et de l'enfant associé à une chimiothérapie</p> <p><u>Pour mémoire</u> <u>AMM :</u> LNH agressif diffus à grandes cellules B, CD20+ associé à une chimiothérapie CHOP (ss cut/IV) <u>PTT :</u> LNH diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP</p>	<p>24/18</p>	<p>13720 € 375 mg/m² X 8</p> <p>6860 € 375 mg/m² X 4</p>
---	-----------------	---	--	--	---------------------	--

<p>- R-HSDC + ASCT</p>	<p>NRC</p>	<p>A</p>	<p>(AUC) pharmacocinétique du rituximab et la qualité de la réponse au rituximab en association (soit R-CHOP soit R-ACVBP) sur 108 patients de deux études prospectives <u>a montré une meilleure réponse (p=0,0006) et une survie sans progression(p=0,011) et une survie globale(p=0,001) avec une AUC élevée. D'autre part la posologie classique de 375 mg/m² semble utilisable pour les patients avec un TMTV <281 cm³ mais à réévaluer pour les autres patients à TMTV supérieur.</u></p> <p>Cortelazzo 2016 (ERC) Etude randomisée comparant RCHOP-14 (8 cycles) et R-HDS (rituximab plus chimiothérapie séquentielle à haute dose) associé à ASCT (greffe de cellule souche autologue) sur 246 patients à haut risque en première ligne <u>Le taux de réponse était similaire avec 78% vs 76% pour les réponses complètes et 5%vs9% pour les réponses partielles ; le taux de survie à 3 ans était de 62%vs65% ; la survie sans progression et la survie globale étaient également sans différence. De plus le traitement intensif était associé à une plus grande toxicité hématologique et de complications infectieuses.</u></p>			<p>R- CHOP : 8 cycles R-HSDC : 6 doses</p>
<p>Lymphome de Burkitt en première ligne en association à chimiothérapie</p> <p>- méthotrexate et cytarabine</p>	<p>V</p>	<p>A</p>	<p>Ribrag 2016 (ERC) Etude randomisée contrôlée en ouvert multicentrique française de phase III sur</p>	<p>Indication IV <i>lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autre lymphome CD20+ de l'adulte et de l'enfant associé à une chimiothérapie</i></p>	<p>21/7</p>	<p>6860 € 375 mg/m² X 4</p>

- autres protocoles	IdD	<p>lymphome de Burkitt VIH (-) (incluant leucémie de Burkitt) sur 260 patients a comparé R-chimiothérapie (méthotrexate cytarabine) vs chimiothérapie seule avec un suivi moyen de 38 mois.</p> <p><u>La survie sans évènement a été améliorée à 3 ans (75% vs 62%, p=0,024). La survie globale était également améliorée (81% vs 69%, p=0,011).</u></p> <p><u>Les effets indésirables étaient similaires pour les deux types de traitement.</u></p> <p>C Dunleavy 2013 Etude prospective sur 30 patients comparants deux protocoles R-EPOCH selon la sérologie HIV du patient (dose standard adaptée chez le HIV – et dose faible vs traitement court avec double dose de rituximab chez le HIV+) avec un suivi moyen de 86 mois vs 73 mois, <u>les taux de survie sans progression et de survie globale étaient de 95% vs 100% et 100% vs 90%.</u></p> <p>C Hoelzer 2014 Etude prospective multicentrique sur 363 patients rituximab associé à MTX, cytosine arabinoside cyclophosphamide etoposide ifosfamide et glucocorticoïdes chez des sujets entre 16 et 85 ans <u>A 5 ans, le taux de rémission complète était de 88%, la survie globale de 80% et la survie sans progression de 71% avec des différences selon l'âge quant à la survie globale (adolescents 90%, adultes 84%, sujet âgé 62%).</u></p> <p>Evens 2013</p>		<p>13720 € 375 mg/m² X 8</p> <p>10760 € 500 mg/m² x 2 par cycle (4 cycles)</p> <p>6 à 8 perfusions</p>
---------------------	-----	---	--	--

		<p>C</p> <p>Etude multicentrique de phase II étudiant dose forte de rituximab et de doxorubicine liposomale (protocole CODOX-M/IVAC) sur 25 patients sur un suivi moyen de 34 mois : a montré <u>un taux de survie important chez les sujets HIV négatifs (survie globale et survie sans progression de 80% et 84%)</u>. Des effets cardiaques de grade 3 étaient notés et nécessitaient une surveillance accrue.</p> <p>C</p> <p>Intermesoli 2013 Etude prospective sur 105 patients (48% de lymphome de Burkitt, 52% leucémie de Burkitt) associant rituximab à méthotrexate, ifosfamide cyclophosphamide entre autres, avec un recul de 3 ans. <u>Le taux de réponse complète, la survie à trois ans et le taux de survie sans évènement étaient de 79%, 67%, et 75%.</u></p>			
<p>LNH du manteau 1ère ligne en association avec chimiothérapie autre que l'AMM</p> <p>- R-CHOP (et traitement d'entretien)</p>	V	<p>A</p> <p>Lenz 2005 (ERC) Etude prospective ouverte multicentrique phase III randomisée sur 122 patients en stade avancé (III ou IV) CHOP vs R-CHOP sur plus de deux ans : <u>R-CHOP était significativement supérieur à CHOP en terme de taux de réponse globale (94% vs 75% p : 0,0054), de taux de rémission complète (34% vs 7%, p=0,00024) et le temps pour échec de traitement (21 vs 14 mois, p=0,0131). Il n'y avait pas de différence pour la survie sans progression.</u></p> <p>A</p> <p>Kluin-Nelemans 2012 (ERC) Etude randomisée multicentrique (réseau européen et registre hollandais) sur 532</p>	<p><u>Indications IV :</u> <i>lymphome manteau rechute</i></p> <p><u>Pour mémoire AMM (bortezomib):</u> Lymphome à cellules du manteau non traité au préalable + bortezomib et cyclophosphamide et doxorubicine et prednisone chez adulte pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée</p>	69/125	<p>10284 € à 13720 € <i>Induction : 375 mg/m² x 6 (R-FC) ou x 8 (R-CHOP)</i> <i>+ Maintenance (375 mg/m² tous les deux mois)</i></p> <p>10284 € (RFC) à 13720 €</p>

<p>- R-bendamustine</p>	<p>V</p>	<p>C</p> <p>patients, grade II à IV, de plus de 60 ans, R-FC vs RCHOP avec un suivi moyen de 36 mois ; les patients répondeurs à l'induction étaient soumis à une deuxième randomisation en maintenance par rituximab vs interféron alfa. <u>Le taux de rémission complète était similaire (40% vs 34%), le taux de progression de la maladie était plus fréquent pour R-FC (14% vs 5%) ; le taux de survie globale plus court à 4 ans pour RFC (47% vs 62%) ; les effets indésirables hématologiques étaient plus fréquent avec R-FC mais la fréquence des infections de grade 3 ou 4 similaires.</u> <u>Dans la phase de maintenance, le rituximab a réduit le risque de progression ou de décès de 45%. Chez les patients répondeurs à R-CHOP, la survie globale à 4 ans était augmentée (87% vs 63%, p=0,005)</u></p> <p>A</p> <p><u>Rituximab cité dans le référentiel de la Société Française d'Hématologie 2009</u></p> <p>Rummel 2013 (ERC) Cet essai clinique ouvert multicentrique (81 centres en Allemagne) randomisé de non infériorité a comparé bendamustine + rituximab (261 patients) versus R-CHOP (253 patients) englobant plusieurs types de lymphomes (folliculaire 53%, manteau 18% et marginal 14%) en première ligne stade III ou IV sur un suivi moyen de 45 mois. <u>Le traitement R-bendamustine était supérieur par une augmentation de la survie sans progression (69,5 mois vs 31,2 mois p < 0,0001)</u></p>		<p>(RCHOP) RFC $375 \text{ mg/m}^2 \times 6$ RCHOP $375 \text{ mg/m}^2 \times 8$</p> <p>10284 € $375 \text{ mg/m}^2 \times 6$</p>
-------------------------	----------	---	--	---

<p>- en association à d'autres chimiothérapies que bendamustine et CHOP</p> <p>En rechute ou réfractaire - R-FCM</p>	<p>V</p> <p>V</p>	<p>A</p> <p>A</p>	<p>et de la moindre fréquence d'effets indésirables graves. Les réactions érythémateuses cutanées seules étaient supérieures dans le groupe R-bendamustine.</p> <p>Schulz 2007 (MA) Cette méta analyse Cochrane sur 7 études (incluant uniquement des lymphomes indolents : 1480 patients à lymphomes folliculaires et 260 à lymphomes du manteau, 121 lymphomes restant étaient décrits comme autres indolents) comportait 5 études traitant des patients en première ligne à stade avancés III et IV et 2 études (dont une de maintenance) incluait des patients en rechute ou réfractaire. Elle a comparé chimiothérapie+ rituximab vs chimiothérapie seule sur les lymphomes du manteau et les lymphomes folliculaires indolents) et a montré un taux de survie globale augmenté chez les patients à lymphomes indolents en particulier sur le sous-groupe du manteau (hazard ratio pour la mortalité 0,60) mais la très grande hétérogénéité des études rend moins fiable le bénéfice observé sur la survie que pour les lymphomes folliculaires.</p> <p>Forstpointner 2006 (ERC) Etude prospective ouverte multicentrique randomisée FCM vs RFCM sur 57 patients en</p>			<p>6860 €</p>
---	---------------------------------	---------------------------------	---	--	--	---------------

<p>- R-bendamustine</p> <p>- R-ibrutinib</p>	<p>V</p> <p>NRC Niveau de preuve insuffisant Attendre plus de données</p>	<p>C</p> <p>A</p> <p>C</p>	<p>sauvetage puis une deuxième randomisation pour une maintenance par rituximab seul était faite sur un suivi moyen de 16 mois. Pour R-FCM, le <u>taux de réponse était supérieur (58% vs 46%, p=0,282), la durée de la réponse était significativement prolongée dans le régime de maintenance (rémission à 2 ans 45% vs 9%)</u></p> <p>R-FCM cité dans le référentiel de la Société Française d'Hématologie 2009</p> <p>Rummel 2016 (ERC) Une étude randomisée de non infériorité ouverte de phase III comparant BR vs fludarabine + rituximab sur 219 patients à lymphome en rechute (dont 50% en lymphome folliculaire de stade III et IV et 21% de lymphome du manteau) a montré une non infériorité quant à la survie sans progression à 1 an (p<0,0001), sur un suivi de 96 mois et une survie moyenne sans progression de 34,2 mois vs 11,7 mois (p<0,0001). La tolérance était identique dans les deux groupes.</p> <p>Wang 2016 Etude monocentrique en ouvert phase II sur 50 patients. <u>Sur un suivi de 16,5 mois, 44% de réponse complète et 44% de réponse partielle.</u></p>			<p>Induction 375 mg/m² X 4 + 3428 € Maintenance X 2</p> <p>1515€ 375 mg/m² à J1</p> <p>17140 € 375 mg/m² X 10 au moins</p>
<p>AUTRES LYMPHOMES</p>						

<p>Maladie de Hodgkin type POPPEMA ou Nodular lymphocyte predominant hodgkin disease (NLPHD)</p>	<p>IdD</p>	<p>C</p>	<p>Advani 2014 Etude de phase II sur 39 patients en première ou deuxième ligne avec traitement induction vs maintenance ou pas. Bien que <u>la réponse n'était pas durable chez la plupart des patients</u>, une petite minorité a eu des remissions durant jusqu'à plus de 5 ans. <u>Le traitement de maintenance n'a pas augmenté la survie sans progression</u></p>	<p>Indication IV : <i>maladie de Hodgkin CD20+ de type POPPEMA (LPHD) en monothérapie</i></p>	<p>10/11</p>	<p>6860 € <i>375mg/m² x 4 (induction)</i> + 27440 € <i>X 16 (maintenance)</i></p>
<p>Monothérapie</p> <p>Associé à protocole chimiothérapie R-ABV(D)</p>		<p>C</p>	<p>Mc Kay 2015 (recommandations UK) <u>Il n'y a pas d'étude prospective contrôlée existante.</u> <u>Chez l'enfant et l'adolescent, une efficacité légère semble exister :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le traitement par rituximab peut être envisagé ou par R-CHOP chez les patients présentant un stade avancé de la maladie. 2. Le rituximab en association avec la chimiothérapie peut être envisagé dans le cas de rechutes multiples de la maladie. 			
		<p>C</p>	<p>Garciaz 2015 Etude cohorte rétrospective (St Louis, Marseille) sur 24 patients R-ABV(D) a montré une <u>bonne tolérance et une réponse complète à 100%</u>, la survie à 50 mois avec aucun décès à 5 ans survie sans maladie de 80%, pas de différence si dacarbazine ou pas, meilleur</p>			<p>5142 € à 10284 € <i>375mg/m² x 3 à 6</i></p>

			survie si stade peu avancé			
Réactivation EBV allogreffe/Lymphome EBV post greffe/syndrome lympho prolifératif associé à l'EBV	IdD	C	<p><i>Uniquement études de phase II et rétrospectives</i></p> <p>Gross 2012 Etude de phase II sur 55 enfants avec l'association rituximab et dose faible cyclophosphamide et prednisone. <u>Le taux de rémission complète était de 69%. La survie sans évènement à deux ans était de 71% et la survie globale de 83% sur un suivi de 4,8 ans.</u></p> <p>C Trappe 2012 Etude prospective en ouvert multicentrique de phase II en première ligne, post transplantation organe solide, chez 70 patients n'ayant pas répondu à une réduction de l'immunosuppression avec un traitement séquentiel rituximab puis CHOP : <u>68% de réponse complète ; les effets indésirables de type 3-4 étaient la leucopénie (68% des cas) et les infections 41% des cas. La médiane de survie globale était de 6,6 ans.</u></p> <p>C Styczynski 2013 Etude rétrospective européenne multicentrique sur 144 greffes de moelle allogéniques. <u>Un peu plus des deux tiers des patients ont survécu après un traitement à base de rituximab.</u> Les mauvais répondeurs au traitement avaient un âge supérieur à 30 ans, une réaction du greffon contre l'hôte aiguë et la présence de</p>	Indication IV <i>prolifération EBV post-greffe en 1^{ère} ligne, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie adulte et enfant</i>	71/98	<p>10284 € 375 mg/m² X 6</p> <p>6860 € 375 mg/m² X 4</p>

		C	tissu extralymphoïde. Podoltsev 2013 22 patients greffes organe en rétrospectif (registre) R-CHOP et autres R-chimiothérapie. <u>La survie globale moyenne était de 9,61 ans, la réponse complète était observée dans 91% des cas, la survie sans progression était de 5,39 ans.</u>			
AUTRES HEMOPATHIES MALIGNES						
				-		
Maladie de Waldenström (WM) en association avec chimiothérapie - RCHOP - R-DC ou autres protocoles	V en attente de l'avis de la Commission de transparence sur l'ibrutinib qui a l'AMM dans cette indication	A C	Buske 2009 (ERC) Etude phase III première ligne R-CHOP vs CHOP randomisée sur 48 patients avec un suivi moyen de 42 mois. <u>R-CHOP a montré un temps plus long pour l'échappement au traitement (63 mois vs 22 mois, p= 0,0241) ; un taux de réponse globale plus élevé (91% vs 60%, p= 0,0188) ; la toxicité était identique pour les deux groupes.</u> Dimopoulos 2014 (consensus international) L'association du rituximab avec cyclophosphamide/ dexaméthasone R -DRC, bendamustine (BR) ou bortezomib. dexaméthasone procure une réponse durable et est indiquée pour la plupart des patients. Les protocoles avec rituximab restent	Indication IV <i>Maladie de Waldenström</i>	90/98	6860 à 13720 € <i>375 mg/m² entre 4 à 8 x</i>

			<p>recommandés en première ligne aussi bien en premier choix qu'en alternative. Si R-DRC demeure la premier choix, BR peut l'être aussi en particulier chez les patients à haut risque (hyperviscosité) ou chez le sujet jeune pour lesquels les thérapies alkylantes sont déconseillées.</p> <p><u>Les associations avec la fludarabine ne sont pas recommandées en première ligne mais restent une option pour les patients en rechute ou réfractaire.</u></p> <p>C Owen 2014 (Recommandations UK)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WM symptomatiques doivent recevoir un protocole rituximab. Les associations appropriées sont DRC, BR, FR, RFC et Clad R Prenant en compte le risque de flambée Ig, une surveillance particulière est requise. L'introduction du rituximab doit être évitée chez les patients à haut risque d'hyperviscosité 3. R-CHOP ne doit pas être utilisé en première ligne 4. Il n'y a pas de données suffisantes pour proposer un traitement de maintenance sous rituximab <p>C Leblond 2016 (recommandations internationales)</p> <p>1. en première ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Monothérapie</u> par rituximab à considérer pour les patients avec désordres immunologiques 			
--	--	--	---	--	--	--

<p>- En monothérapie</p>	<p>NRC</p>	<p>secondaires à la maladie de Waldenström comme neuropathie à glycoprotéine associée antimyéline ou patients fragilisés supportant difficilement une chimiothérapie ; à éviter chez les patients avec haut taux d'IgM</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bendamustine-rituximab</u> <p>2. patients déjà traités : retraitement Mêmes recommandations que pour la première ligne. Le retraitement peut être envisagé si une réponse a été obtenue pendant 2 années au moins avec le même traitement précédemment donné</p> <p>Pas d'études de phase III publiées à ce jour. (études anciennes uniquement de phase II) Cité dans recommandations ci-dessus de Leblond 2016 pour seulement certains cas à taux d'IgM faibles</p>			
---------------------------------	-------------------	---	--	--	--

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg = 2,69 €)

Glossaire protocoles :

FR	rituximab fludarabine
Clad-R	rituximab cladribine
RDC	rituximab dexamethasone cyclophosphamide
BR	rituximab bendamustine
MATRIX	méthotrexate cytarabine thiotepa rituximab
R-CHOP	rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine (Hydroxy-doxorubicine) - Vincristine Prednisone
R-CVP	rituximab cyclophosphamide vincristine prednisone
R-FM	rituximab fludarabine methotrexate
R-FND	rituximab fludarabine mitoxantrone dexaméthasone
R-FC	rituximab fludarabine cyclophosphamide
R-FCM	rituximab fludarabine cyclophosphamide mitoxantrone
R-MT	rituximab methotrexate
R-MTXIFO	rituximab methotrexate ifosfamide
R-ACVBP	rituximab doxorubicine cyclophosphamide vindésine, bléomycine, prednisone
R-ABVD	rituximab adriamycine bleomycine vinblastine dacarbazine
R-EPOCH	rituximab étoposide prednisone vincristine cyclophosphamide doxorubicine
CODOX-M	Vincristine Doxorubicin Cyclophosphamide Cytarabine /IVAC Etoposide Ifosfamide Cytarabine Methotrexate

2 . LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**Lymphomes folliculaires**

Schulz H et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Cochrane Database Syst Rev** 2007 Oct 17;(4):CD003805

Ardeschna KM et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2014 Apr;15(4):424-35

Martinelli G et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. **J Clin Oncol** 2010 Oct 10;28(29):4480-4.

Federico M et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. **J Clin Oncol.** 2013 Apr 20;31(12):1506-13..

Bachy E et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. **Haematologica** 2013 Jul;98(7):1107-14.

Rummel M et al. [Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial.](#) **Lancet Oncol** 2016 Jan;17(1):57-66.

Lymphome cérébral

Holdhoff M et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma **Neurology** 2014 Jul 15;83(3):235-9.

Birnbaum T et al. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. **J Neurooncol** 2012 Sep;109(2):285-91.

Ferreri A J M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. **Lancet** 2016, 374 (9700) 1512-1520

LNH type MALT

Zucca E et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. **J Clin Oncol** 2013 Feb 10;31(5):565-72

Olszewski A J et al. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. **Ann Hematol.** 2014 Mar;93(3):449-58.

Référentiel Régional ONCO-LR Comité Onco-hématologie Lymphomes B de la zone marginal mai 2013 <http://www.oncolr.org/fr>

Thésaurus national de cancérologie digestive Chapitre 10 Lymphomes Gastro-intestinaux 23 février 2016 www.tncd.org

Zucca E et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2013 Oct;24 Suppl 6:vi144-8.

Lymphomes zone marginale

Rummel M J et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial ; **Lancet.** 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

de Vos S et al. Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma. **J Clin Oncol** 2009 Oct 20;27(30):5023-30.

Kalpadakis C et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. **Oncologist** 2013;18(2):190-7.

[Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2016 Jan;17\(1\):57-66.](#)

Leucémie à tricholeucocytes

Gerrie A S et al. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. **Blood** 2012 Mar 1;119(9):1988-91.

Thomas D A et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. **Blood** 2003 Dec 1;102(12):3906-11.

Else M et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. **Leuk Lymphoma** 2011 Jun;52 Suppl 2:75-8.

Lymphomes diffus à grandes cellules B

Récher C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. . **Lancet** 2011 Nov 26;378(9806):1858-67.

Ketterer N et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). **Ann Oncol** 2013 Apr;24(4):1032-7.

Cortelazzo S et al. Randomized trial comparing R-CHOP versus High-Dose Sequential Chemotherapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphomas. **J Clin Oncol** 2016. publication on line 3 octobre :1-8

Tout M et al. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. **Blood** 2017 May 11;129(19):2616-2623.

Lymphome de Burkitt

Ribrag V et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. **Lancet** 2016 Apr 11. pii: S0140-6736(15)01317-3.

Dunleavy K et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. **N Engl J Med** 2013 Nov 14;369(20):1915-25.

Hoelzer D et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. **Blood** 2014 Dec 18;124(26):3870-9.

Evens A M et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. **Ann Oncol** 2013 Dec;24(12):3076-81.

Intermesoli T et al. High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: a Northern Italy Leukemia Group study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program. **Haematologica** 2013 Nov;98(11):1718-25.

Lymphomes du manteau

Rummel M J et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. **Lancet**. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

Schulz H et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Cochrane Database Syst Rev**. 2007 Oct 17;(4):CD003805.

Forstpointner R et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). **Blood** 2006 Dec 15;108(13):4003-8.

Kluin-Nelemans H C et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. **N Engl J Med** 2012 Aug 9;367(6):520-31.

Lenz G et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). **J Clin Oncol** 2005 Mar 20;23(9):1984-92

Wang M L et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. **Lancet Oncol** 2016 Jan;17(1):48-56.

[Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2016 Jan;17\(1\):57-66.](#)

Maladie de Waldenström

Dimopoulos M A et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. **Blood** 2014 Aug 28;124(9):1404-11.

Owen R G et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia **Br J Haemato** 2014 May;165(3):316-33.

Buske C et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). **Leukemia** 2009 Jan;23(1):153-61.

Leblond V et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. **Blood**.2016 Sep 8;128(10):1321-8.

Lymphome type POPPEMA (NLPHL)

Advani R H et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. **J Clin Oncol** 2014 Mar 20;32(9):912-8.

Mc Kay P et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. **Br J Haematol** 2016 Jan;172(1):32-43.

Garciaz S et al. Rituximab-ABV(D) for patients with Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma ineligible for radiation therapy. **Br J Haematol** 2015 Dec 18. [Epub ahead of print]

Lymphome EBV post greffe

Gross T G et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. **Am J Transplant** 2012 Nov;12(11):3069-75.

Trappe R et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. **Lancet Oncol** 2012 Feb;13(2):196-206.

Styczynski J et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Clin Infect Dis** 2013 Sep;57(6):794-802.

Podoltsev N et al. Chemoimmunotherapy and withdrawal of immunosuppression for monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** 2013 Dec;13(6):716-20.

.....