

**MABTHERA® (rituximab)****1469 cas en indications IV en 2015****soit 30% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)****INDICATIONS HORS REFERENTIELS HORS CANCERO (Hors AMM, RTU et PTT)****Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient****761 cas au total, 15 indications hors référentiels (≥10 cas) sélectionnées représentant 409 cas soit 54 %****(Source : données CBUS 2015)****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.

## Comparaison données 2014/2015

Tableau comparatif indications hors référentiel nb cas 2014/nb de cas 2015

	2014	2015
<b>Nb cas toutes spécialités confondues</b>	<b>4472</b>	<b>4863</b>
<b>Nb cas Mabthera®</b>	<b>1185 (26%)</b>	<b>1469 (30 %)</b>
- CANCERO	594	708
- HORS CANCERO	<b>591</b>	<b>761</b>

Pour les indications déjà rencontrées en 2014, le nb de cas 2015 figure dans les tableaux d'analyse de 2014, après le nb de cas 2014

Nouvelles indications à plus de 10 cas apparues en 2015 (*nb cas 2014 en italique*) :

Hors cancéro : 3 nouvelles indications :

- Encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDA (*N-Méthyl-D-Aspartate*) : 24 cas (7)
- Neuropathie démyélinisante à anticorps anti MAG (*Myelin Associated Glycoprotéin*) : 12 cas (7)
- Sclérodémie systémique : 15 cas (6)

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
<b>V</b>	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
<b>SAS</b>	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
<b>NRC</b>	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
<b>IdD</b>	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. **TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE sur les trois nouvelles indications 2015 (les indications communes à 2014 ne sont pas traitées car l'analyse est faite dans le document 2015 avec les données 2014)**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition 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 2015/2014	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
<b>MEDECINE INTERNE</b>						
<b>Encéphalite autoimmune à Ac NMDA en deuxième ligne</b>	<b>IdD</b>	<b>B</b>	<b>Titulaer 2013 (1 et 2)</b> Etude de cohorte observationnelle multicentrique en deuxième ligne sur le long terme sur <b>101 patients</b> traités par rituximab (sur 577 patients au total) sur un suivi de 24 mois. Le rituximab pouvait être associé ou non au cyclophosphamide. <u>Les patients non traités en</u>		<b>24 / 7</b>	<b>NR</b>

			<p><u>deuxième ligne avaient un mRS (modified Rankin scale) inférieur à ceux traités.</u>  <u>L'amélioration se continuait après 18 mois après les premiers symptômes pour 81% des patients.</u> Les facteurs prédictifs d'un bon résultat étaient le traitement précoce et la non admission en unité de soins intensifs. Il n'y avait pas de préférence entre sujet pédiatrique et sujet adulte.</p> <p>Une sous-cohorte issue de la précédente portant sur des patients d'âge supérieur à 45 ans. Sur 16 patients, 6/7 ayant reçu l'immunothérapie en deuxième ligne, ont eu une amélioration vs 2/9 pour ceux qui n'ont pas reçu de deuxième ligne de traitement.</p> <p><b>C</b></p> <p><b>Dalmau 2011 (RS)</b>  Avec les traitements actuels (1<sup>ère</sup> ligne et/ou deuxième ligne), 75% des patients observent une amélioration substantielle.</p> <p><b>Un arbre stratégique</b> est présenté :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Après un premier traitement avec Ig IV et méthylprednisolone, s'il n'y a pas de réponse dans les 10 jours, une deuxième ligne est instituée.</li> <li>2. <u>Chez l'adulte, rituximab 375mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines, pendant 4 semaines combiné avec le cyclophosphamide qui lui est continué jusqu'à amélioration. En pédiatrie, une monothérapie est utilisée préférentiellement avec le rituximab.</u></li> </ol>			<p><b>6860 €</b>  375 mg/m<sup>2</sup>  X 4</p>
Neuropathie démyélinisante à Ac Anti MAG en première ligne	IdD	<b>B</b>	<p><b>Dalakas 2009 (ERC)</b>  Etude contre placebo randomisée sur <b>26</b> patients en double aveugle avec un suivi de 8 mois en intention de traiter.</p> <p><u>4/13 patients traités avaient amélioré de 1 ou plus, le score INCAT (inflammatory neuropathy course and treatment leg disability) vs 0/13 du groupe non traité</u></p>		<b>12 / 7</b>	<p><b>6860 €</b>  375 mg/m<sup>2</sup>  X 4</p>

		<b>B</b>	<p>(p=0,036). <u>Le temps pour une marche de 10 mètres était également diminué significativement (p= 0,042)</u></p> <p><b>Léger 2013 (ERC)</b>          Etude contre placebo randomisée en double aveugle sur <b>54</b> patients avec un suivi à 12 mois.          En intention de traiter, <u>l'INCAT sensory score (ISS) n'était pas changé</u>. Cependant si on considère les critères secondaires, <u>une amélioration était observée au niveau de l'augmentation d'au moins 2 points de l'INCAT disability scale (p=0,027)</u></p>			<p><b>6860 €</b>          375 mg/m<sup>2</sup>          X 4</p>
<b>Sclérodemie systémique</b>	<b>IdD</b>	<b>B</b>	<p><b>Daoussis 2010 (ERC)</b>          Etude randomisée sur <b>14 patients</b> rituximab vs traitement standard (immunosuppresseurs : prednisone, mycophenolate, cyclophosphamide et bosentan) sur 1 an.  <u>Une amélioration significative était observée concernant la capacité de force vitale (10,25% vs 5,04%, p=0,0018), la capacité de diffusion du monoxyde de carbone augmentait significativement (19,46% vs 7,5%, p=0,017), le score d'épaississement cutané était également amélioré (p&lt;0,001)</u></p>		<b>15/6</b>	<p><b>13720 €</b>          375 mg/m<sup>2</sup>          X 8</p>
		<b>B</b>	<p><b>Jordan 2015</b>          Etude de cohorte européenne cas témoin sur <b>63 patients</b>.  <u>Le mRSS (modified Rodnan Skin Score) observait les changements les plus importants dans le groupe traité et était amélioré (26,6% vs 20,3%, p=0,001). Pour les patients avec maladie pulmonaire interstitielle, le rituximab prévenait significativement le déclin de la FVC (capacité vitale forcée) (0,4 vs 7,7% ,p=0,02)</u></p>			<p><b>2690 à 8070 €</b>          Entre 1 et 3 g          selon les patients</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 €).

## 2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDA

**Dalmau J et al.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. **Lancet Neurol** 2011 Jan;10(1):63-74.

**Titulaer M J et al.** Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study **Lancet Neurol** 2013 Feb;12(2):157-65.

**Titulaer M J et al.** Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. **Neurology** 2013 Sep 17;81(12):1058-63.

### Neuropathie démyélinisante à anticorps anti MAG

**Léger J M et al.** Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. **Neurology** 2013 Jun 11;80(24):2217-25.

**Dalakas M C et al.** Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy **Ann Neurol** 2009 Mar;65(3):286-93.

### Sclérodémie systémique

**Daoussis D et al.** Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. **Rheumatology (Oxford)**. 2010 Feb;49(2):271-80.

Jordan S **et al.** Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. **Ann Rheum Dis** 2015 Jun;74(6):1188-94.