

**MABTHERA® (Rituximab)**

(1658 cas en indications hors référentiels **2016**, 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

= 831 cas au total, dont une indication hors référentiel rajoutée par rapport à 2015

(Source données CBUS 2016)

**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 2016/2015

Tableau comparatif indications hors référentiel nb cas 2016/nb de cas 2015

	2016	2015
<b>Nb cas toutes spécialités confondues</b>	<b>5468</b>	4863
<b>Nb cas Mabthera®</b>	<b>1658 (30%)</b>	1469 (30 %)
- CANCERO	827	708
- HORS CANCERO	<b>831</b>	761

Une nouvelle indication hors cancérologie à plus de 10 cas est apparue en 2016 par rapport à 2015 :

- **Maladie de Castleman en rechute : 15 cas**

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 la nouvelle indication 2016** (pour les indications déjà rencontrées en 2014 et 2015 se reporter aux documents correspondants (résumé ci-dessous des indications communes à 2014 et 2015 non ici traitées car analyse détaillée faite dans les documents 2015 et 2016))

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 2016	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
<p><b>Maladie de Castleman multicentrique (MCD) HIV+/HHV-8+</b></p> <p><b>1) en monothérapie si pas de défaillance d'organe</b></p> <p><b>2) en association avec l'étoposide si MCD agressive et avec défaillance d'organe</b></p> <p><b>a) En première ligne</b></p>	<b>IdD</b>	<p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>B</b></p>	<p><b>Rokx 2015 (REVUE SYSTEMATIQUE)</b> Une revue systématique (5 essais cliniques et 14 études de cohortes sur 666 patients incluant une étude randomisée contre placebo) sur les traitements de patients atteints de MCD infectés ou non par le HIV-1/HHV-8 a montré que le traitement optimal restait difficile à définir. Le rituximab aurait un bénéfice sur la survie en cas de MCD associée au HHV-8 mais il peut provoquer des exacerbations du sarcome de Kaposi associé.</p> <p><b>Bower 2010 (revue de synthèse)</b> En raison d'échec possible du rituximab en monothérapie dans certains cas de MCD très agressives et/ou associée à des défaillances d'organes il est préférable de réserver la monothérapie chez les patients sans défaillance d'organe et d'utiliser l'association avec la chimiothérapie pour les cas agressifs (mauvais statut de performance (Eastern cooperative oncology group performance status &lt;1) et avec défaillance d'organe (insuffisance pulmonaire, syndrome hémophagocytaire ou anémie hémolytique sévère,...))</p> <p><b>Bower 2011</b> Une étude prospective sur 61 cas de MCD HIV + traités soit par rituximab seul (35) soit par rituximab + étoposide (14) a montré par comparaison à 12</p>	<p>A signaler pour cette même indication, une RTU arrêtée en 2016 pour la spécialité tocilizumab (Roactemra®) et une AMM pour la forme multicentrique non VIH non HHV8 pour la spécialité Sylvant® (Siltuximab)</p>	<b>15</b>	<p><b>5450 €</b> 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant 4 semaines</p>

- en rechute		<p><b>patients non traités par rituximab</b> dans la cohorte <u>une survie globale de 94% à 2 ans et 90% à 5 ans vs 42% et 33%. Le temps moyen de rechute était de 2 ans et les rechutes retraitées étaient à nouveau en rémission. 8/46 patients ont achevé une rémission complète. La survie sans progression à 2 et 5 ans était de 85% et 61%. De rechutes retraitées étaient à nouveau en rémission. L'ajout de l'étoposide n'a pas influencé le taux de survie globale ni celui de la survie sans progression.</u></p> <p><b>B Gerard 2012</b>  <b>Une étude de <u>safety</u> prospective de cohorte monocentrique française sur 113 patients HIV+ en ce qui concerne l'incidence de lymphomes non hodgkiniens entre patients ayant reçu du rituximab (48) et ceux n'en ayant pas reçu (65) sur 4,2 ans de recul a montré en faveur du rituximab un taux 11 fois plus bas de développement de lymphomes (1 cas vs 17). Par contre, les exacerbations ou apparition de Kaposi (11 cas) était l'effet indésirable le plus préoccupant.</b></p> <p><b>C Uldrick 2014</b>  <b>Une étude prospective associant au rituximab la doxorubicine liposomale (R-dox) sur 17 patients HIV+ avec sarcome de Kaposi sur un suivi moyen de 58 mois a montré un taux de 69% de survie sans évènement à 3 ans et un taux de 81% de survie globale.</b></p> <p><b>B Pria 2017</b>  <b>Une étude prospective de cohorte sur 84 patients HIV+ traités avec rituximab associé ou non à l'étoposide a montré un taux de survie à 6,9 ans de 92%. 18 patients qui avaient rechuté (après 30 mois en moyenne) ont été retraités avec succès. Le risque de développer un lymphome associé HHV8 était</b></p>			<p><b>5450 €</b>  375 mg/m<sup>2</sup>  hebdomadaire  pendant 4  semaines</p> <p><b>5450 €</b>  375 mg/m<sup>2</sup>  4 cycles espacés  de 3 semaines</p> <p><b>5450 €</b>  375 mg/m<sup>2</sup>  hebdomadaire  pendant 4  semaines</p>
--------------	--	--	--	--	---

		C	<p>significativement élevé dans la cohorte (11,4/1000). <u>Le taux bas de rechute et le taux élevé de succès en sauvetage réduit l'intérêt d'un traitement de maintenance.</u></p> <p><b>Hoffmann 2011</b>  <b>Une étude rétrospective multicentrique sur 52 cas HIV+ (20 cas traités avec du rituximab dont 16 en première ligne et 4 en deuxième ligne) avec un suivi de 2,26 ans a montré une médiane de survie globale estimée à 6,2 ans. Les patients recevant du rituximab avaient un taux plus élevé de rémission.</b></p>			NR
--	--	---	---	--	--	----

**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= 2,42 €)

## 2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Rokx C et al.** Treatment of multicentric Castleman's disease in HIV-1 infected and uninfected patients: a systematic review. **Neth J Med** 2015 Jun;73(5):202-10.

**Bower M et al.** How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. **Blood.** 2010 Nov 25;116(22):4415-21.

**Bower M et al.** Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. **J Clin Oncol** 2011 Jun 20;29(18):2481-6.

**Gérard L et al.** Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. **Blood** 2012 Mar 8;119(10):2228-33.

**Uldrick T S et al.** Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. **Blood** 2014 Dec 4;124(24):3544-52.

**Pria A D et al.** Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. **Blood** 2017 Apr 13;129(15):2143-2147.

**Hoffmann C et al.** Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. **Blood** 2011 Sep 29;118(13):3499-503.

### 3. ANNEXE : RECAPITULATIF DES INDICATIONS HORS CANCERO DEJA RENCONTREES EN 2014 ET 2015

Indication	Avis COMEDIMS
<b>2014</b>	
Anémie hémolytique auto-immune en première ligne	V
Glomérulonéphrites diverses	IdD
Syndrome néphrotique chez l'enfant - corticodépendant - corticorésistant	V NRC
Greffe rénale (désensibilisation induction avant greffe)	IdD
Greffe cardiaque (traitement curatif du rejet de greffe)	IdD
Myopathies inflammatoires réfractaires avec autoanticorps	IdD
Maladie de DEVIC	IdD
Pemphigoïde bulleuse	IdD
Myasthénies réfractaires autoimmunes à anticorps corticorésistants	IdD
Syndrome de Gougerot Sjögren : -première ligne -deuxième ligne si manifestations systémiques	NRC IdD
Pneumopathies interstitielles (hors fibrose pulmonaire) : - associées à Gougerot Sjögren -associées à syndromes des antisyndromes et connectivites	IdD IdD
Vascularites à ANCA hors Wegener et polyangéite microscopique	IdD
<b>2015</b>	
Encéphalite auto-immune à anticorps NMDA en deuxième ligne	IdD
Neuropathie démyélinisante à anticorps anti MAG en première ligne	IdD
Sclérodémie systémique	IdD