

**Indications AMM**

**Lymphomes non-hodgkiniens**

- Lymphome folliculaire de stade III-IV **en monothérapie, en cas de chimiorésistance ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute** après chimiothérapie

<b>AMM européenne</b>	■ Mabthera® forme IV 02/06/1998 ; Rixathon® : 15/06/2017 ; Ruxience® : 01/04/2020 ; Truxima® : 17/02/2017.
<b>Avis de la transparence</b>	■ Mabthera® IV : 04/11/1998 Rixathon® : <u>27/09/2017</u> Ruxience® : <u>27/05/2020</u> Truxima® : <u>19/04/2017</u> (IV 500 mg), <u>19/07/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Mabthera® IV : <u>31/12/1998</u> Rixathon® : <u>05/12/2017</u> Ruxience® : <u>04/09/2020</u> Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Liste en</b>	■ Mabthera® IV : <u>10/05/2005</u> Rixathon® : <u>05/12/2017</u> Ruxience® : <u>04/09/2020</u> Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Mabthera : SMR important //ASMR notable.</b>	
<b>Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.</b>	
<b><u>Pertinence scientifique:</u></b>	
▶ <b>Etude pivot</b> : phase III avec 166 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, a montré un taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) de 48 % (IC95 % 41 % - 56 %) avec 6 % de réponse complète et 42 % de réponse partielle. Le temps médian jusqu'à progression de la maladie pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois.	
▶ <b>HAS – Guide ALD- LNH de l'adulte</b>	
▶ <b>Recommandations ESMO</b> : <u>diagnostic, traitement et suivi des lymphomes folliculaires.</u>	
<i>McLaughlin et al, 1998.</i>	

- Lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant **jamais été précédemment traité, en association** à une chimiothérapie

<b>AMM européenne</b>	■ Mabthera® forme IV : 02/08/2004 ; 18/01/2008 (utilisation en association à toute chimiothérapie et non plus seulement au protocole CVP), Mabthera forme SC : 21/03/2014 ; Rixathon® : 15/06/2017 ; Ruxience® : 01/04/2020 ; Truxima® : 17/02/2017.
<b>Avis de la transparence</b>	■ Mabthera® : forme IV <u>08/06/2005</u> modifié par avis du <u>01/10/08</u> ; forme SC <u>09/07/2014</u> Rixathon® : <u>27/09/2017</u> Ruxience® : <u>27/05/2020</u> Truxima® : <u>19/04/2017</u> (IV 500 mg), <u>19/07/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Mabthera® : <u>31/12/1998</u> (IV) ; <u>09/04/2015</u> et <u>13/05/2015</u> (SC) Rixathon® : <u>05/12/2017</u> Ruxience® : <u>04/09/2020</u> Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Liste en sus</b>	■ Mabthera® : <u>10/05/2005</u> (IV) ; <u>09/04/2015</u> (SC) Rixathon® : <u>05/12/2017</u> Ruxience® : <u>04/09/2020</u> Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)

Mabthera® :

**Voie IV :** SMR important //ASMR I (majeure) par rapport à la chimiothérapie seule.

**Voie SC :** SMR important. Traitement de première intention en relais à la forme IV qui doit être administrée au premier cycle du traitement //ASMR V (complément de gamme).

Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera®.

Pertinence scientifique :

► **Etude M 39021**, phase III randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie associant rituximab au protocole CVP (R-CVP) au CVP seul, chez 322 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III ou IV non prétraités<sup>1</sup>. L'association R-CVP a été plus efficace que CVP seul en terme de temps jusqu'à échec du traitement : 25,9 mois contre 6,7 mois, p<0,0001.

► **Etude pivot SABRINA** (phase III ouverte) : non-infériorité de forme SC par rapport à forme IV en termes de pharmacocinétique ou d'efficacité.

► HAS / Guide ALD -LNH de l'Adulte

► Recommandations ESMO : diagnostic, traitement et suivi des lymphomes folliculaires.

*Czuczman et al, 1999; Hainsworth et al, 2003; Hiddemann et al, 2005 ; Marcus et al, 2005 ; Herold et al, 2003 ; Hiddemann et al, 2003 ; Revue des études selon chimiothérapies utilisées dans Cvetkovic et al, 2006 ; Hiddemann et al, 2005 ; Davies A, Merli F et al, 2014 (SABRINA ss cut) ; Liptrott S et al, 2014 (ss cut).*

• Lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction : **traitement d'entretien**

**AMM européenne**

■ Mabthera® : forme IV : 07/2006 (lymphome en rechute ou réfractaire), 25/10/2010 (extension au lymphome folliculaire non précédemment traité) ; forme SC 21/03/2014 ; Rixathon® : 15/06/2017 ; Ruxience® : 01/04/2020 ; Truxima® : 17/02/2017.

**Avis de la transparence**

■ Mabthera® : forme IV 08/11/2006, 18/07/2012 ; forme SC 09/07/2014  
Rixathon® : 27/09/2017  
Ruxience® : 27/05/2020  
Truxima® : 19/04/2017 (IV 500 mg), 19/07/2017 (IV 100 mg)

**Agrément aux collectivités**

■ Mabthera® : 31/12/1998 (IV) ; 09/04/2015 et 13/05/2015 (SC)  
Rixathon® : 05/12/2017  
Ruxience® : 04/09/2020  
Truxima® : 01/08/2017 (IV 500 mg) ; 31/10/2017 (IV 100 mg)

**Liste en sus**

■ Mabthera® : 10/05/2005 (IV) 09/04/2015 (SC)  
Rixathon® : 05/12/2017  
Ruxience® : 04/09/2020  
Truxima® : 01/08/2017 (IV 500 mg) ; 31/10/2017 (IV 100 mg)

Mabthera® :

**Voie IV/ SMR important //ASMR I**, en traitement d'entretien du lymphome folliculaire **en rechute ou réfractaire //ASMR II**, en traitement d'entretien du lymphome folliculaire **non précédemment traité**.

**Voie SC/ SMR= important**. Il s'agit d'un traitement de première intention en relais à la forme IV qui doit être administrée au premier cycle du traitement //ASMR= V (complément de gamme).

Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.

Pertinence scientifique :

► **Etude PRIMA** : phase III, internationale, multicentrique et randomisée, portant sur 1217 patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traité. L'étude a évalué le profil d'efficacité et d'innocuité

<sup>1</sup> CVP : cyclophosphamide 750 mg/m2 le jour 1; vincristine 1,4 mg/m2 le jour 1; prednisolone 40 mg/m2 les jours 1 à 5.

du traitement d'entretien par rituximab chez des patients ayant répondu (complètement ou partiellement) à un traitement initial par l'association rituximab +chimiothérapie

Amélioration **significative de la survie sans progression.**

► **Etude pivot SABRINA** (phase III ouverte) : non-infériorité de Mabthera<sup>®</sup> SC par rapport à Mabthera<sup>®</sup> IV en termes de pharmacocinétique ou d'efficacité.

► **HAS / Guide ALD -LNH de l'Adulte**

► Recommandations ESMO : diagnostic, traitement et suivi des lymphomes folliculaires.

*Van Oers M et al, 2006, 2010 (phase III EORTC 20981, suivi 6 ans) ; Forstpointner R et al, 2006 ; Salles G et al, ASCO 2010 (abstract N°8004/phase III étude PRIMA/MO18264, suivi à 31 mois) ; Salles G, 2010/2011 (étude PRIMA/MO18264, résultats à 36 mois) ; Vidal L et al, 2009 ; Freedman A : Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management ; Davies A, Merli F et al, 2014 (SABRINA ss cut) ; Liptrott S et al, 2014 (ss cut).*

- **Lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20<sup>+</sup> en association à une chimiothérapie « CHOP »** (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone)

**AMM** ■ Mabthera<sup>®</sup> forme IV : 21/03/2002, forme SC : 21/03/2014 ; Rixathon<sup>®</sup> : 15/06/2017 ; Ruxience<sup>®</sup> : 01/04/2020 ; Truxima<sup>®</sup> : 17/02/2017.

**Avis de la transparence** ■ Mabthera<sup>®</sup> forme IV : 29/10/2003 ; forme SC 09/07/2014  
Rixathon<sup>®</sup> : 27/09/2017  
Ruxience<sup>®</sup> : 27/05/2020  
Truxima<sup>®</sup> : 19/04/2017 (IV 500 mg), 19/07/2017 (IV 100 mg)

**Agrément aux collectivités** ■ Mabthera<sup>®</sup> : 31/12/1998 (IV) ; 09/04/2015 et 13/05/2015 (SC)  
Rixathon<sup>®</sup> : 05/12/2017  
Ruxience<sup>®</sup> : 04/09/2020  
Truxima<sup>®</sup> : 01/08/2017 (IV 500 mg) ; 31/10/2017 (IV 100 mg)

**Liste en sus** ■ Mabthera<sup>®</sup> : 10/05/2005 (IV), 09/04/2015 (SC)  
Rixathon<sup>®</sup> : 05/12/2017  
Ruxience<sup>®</sup> : 04/09/2020  
Truxima<sup>®</sup> : 01/08/2017 (IV 500 mg) ; 31/10/2017 (IV 100 mg)

Mabthera :

**Voie IV/ SMR important //ASMR I par rapport à la chimiothérapie « CHOP » seule.**

Voie SC/ SMR= important. Il s'agit d'un traitement de première intention en relais à la forme IV qui doit être administrée au premier cycle du traitement //ASMR= V (complément de gamme).

Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.

**HAS /Guide ALD- LNH de l'Adulte**

**Pertinence scientifique :**

► **Essai pivot LNH 98-5** : Essai phase III ayant montré une amélioration significative de la survie globale des patients traités par R-CHOP par rapport aux patients traités par la chimiothérapie seule.

*Coiffier et al, 2002 ; Coiffier et al, 1998 ; Feugier et al, 2005 ; Habermann et al, 2006 ; Pfreundschuh 2006*

- **Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ (LDGCB), lymphome de Burkitt (LB)/leucémie de Burkitt (LA-B, leucémie aiguë à cellules B matures) ou lymphome Burkitt-like (LB-like), chez patients pédiatriques (de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans), de stade avancé et non préalablement traité, traitement en association à une chimiothérapie.**

**AMM européenne**

■ Mabthera® forme IV uniquement : 03/03/2020 ; Ruxience® : 31/07/2020 ; Rixathon® : 15/06/2021 ; Truxima® : 02/06/2021

**Avis de la transparence**

■ Mabthera® IV : 06/01/2021 ; Ruxience® : Non, Rixathon® : Non ; Truxima® : Non

**Agrément aux collectivités**

■ Mabthera® IV : 16/02/2021  
Ruxience® : 16/02/2021  
Rixathon® : 30/04/2021  
Truxima® : 30/04/2021

**Liste en sus**

■ 25/11/2022

Mabthera® IV : **SMR important. ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie seule compte tenu :

- de la démonstration de l'apport majeur chez l'adulte du rituximab notamment dans le lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif, en association à une chimiothérapie ;
- de la place établie depuis près de deux décennies de l'association rituximab chimiothérapie dans les lymphomes non hodgkiniens à la fois chez l'adulte et l'enfant ;
- d'un profil de tolérance de Mabthera® connu et comparable à celui chez l'adulte ;
- des résultats de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010 qui suggèrent en terme de survie sans événement, lors de l'analyse intermédiaire un HR=0,33 (IC<sub>90%</sub> [0,16-0,69]) ; p=NS du groupe Rituximab en association à la chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule et un HR=0,32 (IC<sub>90%</sub> [0,17-0,58]) à l'analyse dite « principale », avec un seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale ;

Malgré :

- de nombreuses limites méthodologiques limitant l'interprétabilité des résultats de l'étude académique multicentrique (Inter-B-NHL Ritux 2010) dont le choix du seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale et l'interruption prématurée de la randomisation (lors de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire) compromettant ainsi l'interprétation des résultats de cette étude ;
- une toxicité accrue dans le groupe Mabthera® en association à la chimiothérapie notamment infectieuse.

La Commission considère que le rituximab doit être accessible pour les patients pédiatriques dans cette indication.

Pertinence scientifique :

► Etude GR2009/1593 (IGR)/ANHL1131 (COG) : phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant la chimiothérapie de type lymphome malin B (LMB) (glucocorticoïdes, vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate à haute dose, cytarabine, doxorubicine, étoposide et trithérapie intrathécale [méthotrexate/cytarabine/glucocorticoïde]) seule (LMB ; n=164) ou en association au Mabthera® (R-LMB ; n=164 dont un patient de moins de 3 ans) chez des patients pédiatriques non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20+/LB/LA-B/LB-like. Le stade avancé est défini comme un stade III avec un taux de LDH élevé (« B-high ») ou tout stade IV ou LA-B.

La survie sans événement (EFS, critère principal ; événement = survenue d'une progression de la maladie, d'une rechute, d'un second cancer, du décès toutes causes confondues ou l'absence de réponse mise en évidence par la détection de cellules viables dans le résidu tumoral après la deuxième cure CYVE, selon l'évènement survenant en premier). Les critères secondaires étaient la survie globale (SG) et la rémission complète (RC).

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie avec environ 1 an de suivi médian, une amélioration cliniquement pertinente du critère d'évaluation principal de l'EFS a été observée, avec un taux à 1 an estimé de 94,2 % (IC<sub>95%</sub> : 88,5% - 97,2 %) dans le bras R-LMB *versus* 81,5 % (IC<sub>95%</sub> : 73,0% - 87,8 %) dans le bras LMB ; HR ajusté = 0,33 (IC<sub>95%</sub> : 0,14 - 0,79). Au vu de ces résultats et sur recommandation du comité indépendant de

surveillance des données, la randomisation a été arrêtée et les patients du bras LMB ont été autorisés à recevoir Mabthera<sup>®</sup>.

L'analyse principale d'efficacité (suivi médian de 3,1 ans) a montré un bénéfice d'EFS avec R-LMB *versus* LMB seule : HR<sub>ajusté</sub> = 0,32 (IC<sub>90</sub> % : 0,17 – 0,58). Aucune différence majeure n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la proportion de patients ayant obtenu une RC. Le bénéfice de l'ajout de Mabthera<sup>®</sup> à la chimiothérapie de type LMB a également été démontré pour le critère d'évaluation secondaire de SG, avec un HR = 0,36 (IC<sub>95</sub> % : 0,16 – 0,81).

**Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

- Leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire, en association à une chimiothérapie

<b>AMM européenne</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> forme IV uniquement : 27/02/2009 (LLC en L1) ; 03/09/2009 (extension d'indication à la LLC en rechute ou réfractaire) ; Rixathon <sup>®</sup> : 15/06/2017 ; Ruxience <sup>®</sup> IV : 01/04/2020 ; Truxima <sup>®</sup> : 17/02/2017.
<b>Avis de la transparence</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> IV : <u>27/01/2010</u> ; <u>25/05/2011</u> ; <u>18/07/2012</u> Rixathon <sup>®</sup> : <u>27/09/2017</u> Ruxience <sup>®</sup> : 27/05/2020 Truxima <sup>®</sup> : 19/04/2017 (IV 500 mg), 19/07/2017 (IV 100 mg)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> IV : <u>31/12/1998</u> Rixathon <sup>®</sup> : <u>05/12/2017</u> Ruxience <sup>®</sup> : <u>04/09/2020</u> Truxima <sup>®</sup> : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Liste en sus</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> IV : <u>10/05/2005</u> Rixathon <sup>®</sup> : <u>05/12/2017</u> Ruxience <sup>®</sup> : <u>04/09/2020</u> Truxima <sup>®</sup> : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Mabthera : SMR important // ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.</b>	
<b>Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.</b>	
<b><u>Pertinence scientifique :</u></b>	
▶ <b>L'étude pivot CLL8</b> : phase III randomisée a montré que le schéma R-FC (rituximab, fuldarabine, cyclophosphamide) a permis une prolongation de plus de 10 mois de la survie sans progression chez des patients atteints de LLC encore jamais traitée. Le taux de rémission complète a doublé sous R-FC.	
▶ <b>Recommandations ESMO : diagnostic, traitement et suivi de la LLC.</b>	
<i>Tam CS 2006, 2008, Keating MJ 2005; Hallek M et al, 2010 (Phase III ML17102); Robak T et al, 2010 (Phase III BO17072/REACH).</i>	

- **Polyarthrite rhumatoïde active, sévère**, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF, en association avec le méthotrexate

<b>AMM européenne</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> forme IV uniquement : 06/07/2006 ; Rixathon <sup>®</sup> : 15/06/2017 ; Ruxience <sup>®</sup> : 01/04/2020 ; Truxima <sup>®</sup> : 17/02/2017.
<b>Avis de la transparence</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> IV : <u>13/12/2006</u> ; <u>22/03/2017</u> Rixathon <sup>®</sup> : <u>27/09/2017</u> Ruxience <sup>®</sup> : 27/05/2020 Truxima <sup>®</sup> : <u>19/04/2017</u> (IV 500mg), <u>19/07/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> : <u>31/12/1998</u> Rixathon <sup>®</sup> : <u>05/12/2017</u> Ruxience <sup>®</sup> : <u>04/09/2020</u> Truxima <sup>®</sup> : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg)
<b>Liste en sus</b>	■ Mabthera <sup>®</sup> : <u>10/05/2005</u>

Rixathon® : 05/12/2017

Ruxience® : 04/09/2020

Truxima® : 01/08/2017 (IV 500 mg) ; 31/10/2017 (IV 100 mg)

**Mabthera : SMR important // ASMR importante (niveau II).**

■ 22/03/2017 : nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription.

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 13 décembre 2006, le laboratoire a fourni en juillet 2016, les résultats finaux de l'étude post-inscription AIR-PR : étude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique qui a permis de recueillir des données sur les patients atteints de PR traités par rituximab hors essais cliniques en France.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 13 décembre 2006.

**Biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera**

**Pertinence scientifique :**

► **Guide ALD « Polyarthrite rhumatoïde évolutive » (09/2022).**

► **Etude REFLEX** : Phase III contrôlée, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de MabThera® en association au MTX par rapport au MTX seul chez 520 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF pendant 24 semaines.

Le critère d'évaluation principal (taux de réponse ACR 20 à la semaine 24) a été en faveur du groupe MabThera® + MTX.

Il a été montré que MabThera®, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

► **Recommandations EULAR (MAJ 2019 publiée en 06/2020)**

► **Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (MAJ 01/2019 ; Daien C et al, 2019)** : Ces recommandations s'appuient sur les recommandations de l'EULAR et sur une analyse systématique de la littérature. Extraits des recommandations concernant le **rituximab** :

- **Recommandation n°9** : Chez les patients **insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate**, et en présence de **facteurs de mauvais pronostic**, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée (anti-TNF, abatacept, inhibiteur de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK, et dans certaines circonstances rituximab ; niveau de preuve Ib). Le rituximab **n'a pas l'AMM en 1<sup>ère</sup> ligne de biothérapie** ; néanmoins, un traitement par rituximab peut être envisagé **chez certains patients** pour lesquels les autres biothérapies sont inappropriées (notamment : antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, tuberculose latente avec impossibilité d'antibioprophylaxie, antécédents personnels de lymphome et de pathologies démyélinisantes).

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une rotation pour un autre traitement de fond synthétique conventionnel (leflunomide, sulfasalazine) ou bien une association de traitement de fond synthétiques conventionnels peuvent être proposées (niveau de preuve V). En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

- **Recommandation n°10**: toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques (niveau de preuve Ia) ou synthétiques (niveau de preuve Ib)) doivent être utilisées **préférentiellement en association avec le méthotrexate** (l'utilisation d'au moins 10 mg/semaine de MTX améliore leur efficacité).

- **Recommandation n°11** : Les patients en échec d'une 1<sup>ère</sup> thérapeutique ciblée (biologique (niveau de preuve Ia) ou synthétique (niveau de preuve V)) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire, un changement de mode d'action peut être privilégié.

- **Recommandation n°12** (niveau de preuve Ib) : En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

► **CADTH 03/2013: Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines.** Ce rapport est basé sur une revue CADTH 2010 où les biothérapies étaient recommandées dans la PR chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate à des doses optimales de traitements de fond (DMARDs). Ce nouveau rapport fait le point sur l'efficacité clinique et le cout/bénéfice de l'utilisation des biothérapies chez les patients

en première ligne de traitement. A partir des données de la littérature, aucune conclusion sur la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies en 1<sup>ère</sup> ligne ne peut être formulée.

**Revues Cochrane :**

► **01/2015** (Lopez-Olivo MA et al , 2015): évaluation du bénéfice/risque du rituximab dans la PR. Inclusion de 8 essais (n = 2720 patients). Le schéma retenu est celui de l'AMM (2x1000 mg de rituximab, en association au MTX) et les critères pris en compte sont : l'ACR50, le DAS 28, les critères radiographiques et des éléments issus de questionnaires de qualité de vie. Les auteurs concluent, sur la base de ces 8 études et avec un niveau de preuve globalement modéré, que **le rituximab (2x1g) associé au MTX est significativement plus efficace que le MTX seul** pour améliorer les symptômes liés à la PR ainsi que pour prévenir la progression de la maladie.

**05/2016** (Singh JA et al, 2016) : Actualisation de la **revue Cochrane** portant sur les **traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs**. Les objectifs ont été d'évaluer les **avantages** et les **inconvenients de neuf produits biologiques** (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) **versus un comparateur** (MTX, DMARD, placebo ou une combinaison) chez les adultes atteints de PR qui ont échoué à répondre au MTX ou d'autres médicaments anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie, cad MTX / DMARD répondeurs incomplets.

Cette mise à jour inclus 73 nouveaux essais contrôlés randomisés (ECR) pour un total de **90 ECR**; 79 ECR avec **32 874 patients** ont fourni des données utilisables.

Les principaux résultats sont les suivants : les biothérapies associées au MTX/DMARD ont été associées statistiquement et cliniquement à :

- une amélioration significative de l'ACR50 versus un comparateur,
- une amélioration importante de la qualité de vie/paramètres fonctionnels (questionnaire Health Assessment Questionnaire),
- une proportion plus importante de patients en rémission (score DAS < 1,6 ou DAS28 < 2,6) versus un comparateur,
- une progression radiographique réduite versus un comparateur,
- une augmentation significative du risque d'EI sévère, particulièrement marqué avec les anti-TNF,

**Les résultats ne sont pas concluants pour savoir si les produits biologiques + MTX / DMARD sont associés à un risque accru de cancer ou d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables.**

**05/2017** (Singh JA et al, 2017) : Publication d'une **revue Cochrane** intitulée « Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis » portant sur la **comparaison de biothérapies** (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) **seules ou en association vs MTX/DMARDs chez le patient atteint de PR naïf de MTX.**

**19 essais** cliniques chez **6485 patients** ont été retenus pour l'analyse, dont les principales conclusions sont :

- **Biothérapie + MTX vs comparateur actif** (MTX +/- methylprednisolone) : amélioration des signes et symptômes de la PR (douleurs et gonflements articulaires), augmentation des chances de rémission et de la mobilité fonctionnelle.
- **Biothérapie seule** (anti-TNFa, pas de données pour les autres) **vs comparateur actif (MTX)** : il ne semble pas y avoir d'effet sur les signes et symptômes de la PR ou sur les chances de rémission.
- Des incertitudes demeurent sur le **risque de cancer**, les effets indésirables et les complications liés aux biothérapies (manque de données).

Les auteurs concluent donc à un **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1** :

- sur les 3 critères suivants (niveau de preuve modéré) : ACR50, qualité de vie, taux de rémission ;
- sur la progression radiographique (niveau de preuve faible).

Les conclusions au regard des EI graves sont plus modérées en raison d'une interrogation sur les arrêts de traitement et sur le risque de cancer.

- **Granulomatose avec polyangéite (GPA)** (maladie de Wegener) et de **polyangéite microscopique (PAM)** sévères et actives chez l'adulte, en association aux glucocorticoïdes : traitement d'**induction** de la rémission et traitement d'**entretien**.

<b>AMM européenne</b>	<p>■ <b>Traitement d'induction de la rémission</b> : Mabthera® forme IV uniquement : 22/04/2013, Rixathon® : 15/06/2017 ; Ruxience® : 01/04/2020 ; Truxima® : 17/02/2017.</p> <p>■ <b>Traitement d'entretien de la rémission</b> : Mabthera® forme IV uniquement : 18/12/2018, Rixathon® : 23/09/2019 ; Ruxience® : 01/04/2020 ; Truxima® : 19/07/2019.</p>
<b>Avis de la transparence</b>	<p>■ <b>Traitement d'induction</b> : Mabthera® IV: <u>04/02/2015</u> ; Rixathon® : <u>27/09/2017</u> ; <u>01/04/2020</u>, Ruxience® : <u>27/05/2020</u> ; Truxima® : <u>19/04/2017</u> (IV 500 mg), <u>19/07/2017</u> (IV 100 mg).</p> <p>■ <b>Traitement d'entretien de la rémission</b> : Mabthera® IV : <u>20/11/2019</u>, Rixathon® : <u>01/04/2020</u> ; Ruxience® : <u>27/05/2020</u>, Truxima® : <u>30/04/21</u>.</p>
<b>Agrément aux collectivités</b>	<p>■ <b>Traitement d'induction</b> : Mabthera® IV : ; Rixathon® : 05/12/2017 ; Ruxience® : <u>04/09/2020</u> ; Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg).</p> <p>■ <b>Traitement d'entretien de la rémission</b> : Mabthera® IV : Non ; Rixathon® : <u>18/06/2020</u> ; Ruxience® : non ; Truxima® : <u>30/04/2021</u></p>
<b>Liste en sus</b>	<p>■ <b>Traitement d'induction uniquement</b> : Mabthera® IV: <u>10/05/2005</u>; Rixathon® : <u>05/12/2017</u> ; Ruxience® : <u>04/09/2020</u> ; Truxima® : <u>01/08/2017</u> (IV 500 mg) ; <u>31/10/2017</u> (IV 100 mg).</p> <p>■ <b>Traitement d'entretien de la rémission</b> : Non</p>
<p><u>Traitement d'induction :</u>  <u>Mabthera</u> : <b>SMR important</b> // <b>ASMR IV mineure</b>, compte-tenu de l'intérêt potentiel du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral chez les patients en rechute et de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer.  <u>Biosimilaires</u> : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.</p>	
<p><u>Traitement d'entretien de la rémission :</u>  <u>Mabthera</u> : <b>SMR important</b> // <b>ASMR V</b> par rapport à l'azathioprine en association aux glucocorticoïdes compte tenu :  - de la démonstration dans une étude de la supériorité du rituximab <i>versus</i> azathioprine, comparateur cliniquement pertinent, en termes de taux de rechute majeure évalué à 28 mois (critère de jugement principal) mais,  - des limites méthodologiques de l'étude (réalisée en ouvert avec une évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur alors qu'une étude en double aveugle était réalisable),  - du recul d'utilisation du rituximab limité à 18 mois dans l'étude alors que le RCP permet une durée de traitement d'au moins 24 mois après rémission complète et la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute,  - des incertitudes sur le schéma d'administration optimal du rituximab en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte clinique.  Rixathon : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.</p>	
<p><b><u>Pertinence scientifique :</u></b>  ▶ <b><u>PNDS vascularites nécrosantes systémiques 06/2019 :</u></b>  Indications où le rituximab est recommandé dans le traitement de la GPA et la PAM :</p>	



► Indication faisant l'objet d'une AMM

● Formes généralisées/diffuses de GPA et de PAM :

Induction de la rémission de GPA et de PAM en association à la corticothérapie :

→ dans les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel, à court terme (atteinte rénale) et des formes sévères mettant en jeu le pronostic vital à très court terme (atteinte rénale grave et/ou hémorragie alvéolaire grave), en 2<sup>ème</sup> intention, seul ou en association au cyclophosphamide IV (protocole RITUXVAS) ± échanges plasmatiques.

→ dans les formes à prédominance granulomateuse avec mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital (masse orbitaire comprimant le nerf optique, sténose trachéale symptomatique) : en 2<sup>ème</sup> intention, en association au MTX (sauf si insuffisance rénale, en l'absence de preuve scientifique)

A noter que certains centres utilisent le schéma d'administration du rituximab utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions d'1 g à 15 jours d'intervalle).

Le rituximab est utilisé préférentiellement en cas de :

- Patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins un cycle de cyclophosphamide ;
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide ;
- Femmes en âge de procréer ;
- Enfants et adolescents ;
- Antécédent de cancer ou d'hémopathie.

Dans les formes en rechute avec insuffisance rénale sévère, un schéma combinant le rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour 4 semaines consécutives, associé à du cyclophosphamide à la dose de 15 mg/kg lors de la 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> perfusion de rituximab peut être envisagé afin de diminuer la dose cumulée de cyclophosphamide, mais son utilisation en 1<sup>ère</sup> intention n'est pas conseillée.

Chez les patients n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le rituximab, l'étude RAVE a montré que le passage à la molécule non utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne permettait l'obtention d'une rémission dans la majorité des cas (avis du centre de référence/compétence).

● Maintien de la rémission (AMM uniquement Mabthera à ce jour) : une fois la rémission obtenue, le traitement d'induction (cyclophosphamide, rituximab ou méthotrexate) doit être relayé par le rituximab, qui a démontré sa supériorité comparativement à l'azathioprine. Le traitement d'entretien est indiqué DANS TOUS LES CAS de GPA, en raison du risque élevé de rechute. Pour les PAM, le traitement d'entretien repose soit sur la corticothérapie seule soit sur le rituximab dans les formes systémiques avec manifestations « sévères ». Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN, le rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes. Cette étude a clairement démontré, après un traitement d'induction par cyclophosphamide, la supériorité du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois durant 18 mois par rapport à l'azathioprine. Suite aux résultats de cette étude une AMM a été obtenue le 18/12/2018 (avis CT non rendu à ce jour).

► Autres indications :

- Formes limitées/localisées de GPA : dans les formes secondairement progressives ou localisées mais justifiant d'un traitement plus « agressif » que le cotrimoxazole, le rituximab peut être utilisé ;
- Formes non sévères de PAM : un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être prescrit aux patients dont la PAM n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls ou s'il est nécessaire de proposer un traitement d'épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes et s'il apparaît des manifestations sévères.

Utilisation des biosimilaires en traitement d'induction ou d'entretien : les biosimilaires du rituximab peuvent être prescrits selon le même schéma que la molécule princeps au cours des vascularites à ANCA.

► **Etude MAINRITSAN :** sur l'utilisation du rituximab (RTX) dans le maintien de la rémission (évaluée à 28 mois), présentée lors du Congrès ACR 2012 (Guillevin L et al, abstr 1652). Dans cette étude de phase III, contrôlée en ouvert, 115 patients (87 granulomatoses avec polyangéite, 23 polyangéites microscopiques et 5 vascularites rénales) ont été randomisées. A 28 mois de suivi, 20 patients ont fait une rechute sévère : 3 dans le

bras RTX et 17 dans le bras AZA. Les effets indésirables ont été similaires dans les 2 groupes. 2 décès ont été observés dans le bras AZA (un sepsis, un cancer pancréatique et une ischémie mésentérique).

► **Etude RAVE (ITN Research Group)** : Phase II/III montrant la non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide. Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez les patients atteints de de GPA ou PAM sévères (BVAS/WG  $\geq 3$ ) (n=197).

► **Etude RITUXVAS** : Etude de phase II, prospective, multicentrique, ouverte, randomisée Patients atteints de GPA ou PAM avec atteintes rénales nouvellement diagnostiquées (n = 44). Cette étude a montré qu'un régime d'induction au rituximab (Mabthera\*, Roche) sans traitement de maintien est aussi efficace à 24 mois qu'une induction au cyclophosphamide associée à un traitement de maintien par azathioprine (*Jones RB et al.*)

► **28/01/2015, le CADTH**: a publié les résultats d'une analyse systématique de la littérature évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab dans le maintien de la rémission GPA ou PAM, après induction de la rémission à la suite d'un traitement de rituximab. Ont été retenues les études observationnelles ou non contrôlée publiées entre 01/2009 et 12/2014, avec comme comparateur la stratégie thérapeutique Cyclophosphamide + glucocorticoïdes.

Conclusions : aucune preuve comparant l'efficacité clinique du rituximab et du cyclophosphamide et/ou des glucocorticoïdes, après induction de la rémission par un traitement de rituximab n'a été recensée. Une preuve concernant les événements indésirables issue de 4 essais observationnels non contrôlés suggère que l'infection est l'évènement indésirable grave le plus courant.

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0631%20Rituximab%20for%20GPA%20or%20MPA%20Final.pdf)

[2015/RC0631%20Rituximab%20for%20GPA%20or%20MPA%20Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0631%20Rituximab%20for%20GPA%20or%20MPA%20Final.pdf)

► **Place dans la stratégie thérapeutique** (*Avis CT du 04/02/2015*) :

-En **1ère intention**, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide.

-En traitement d'induction de **2ème intention** d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide oral dans les situations en rechute, d'échec, de réponse incomplète ou d'intolérance au cyclophosphamide.

-Le **rituximab est préféré** au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM **ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel**.

*Eriksson et al, 2005 ; Keogh et al, 2006, 2005 ; Stasi et al, 2006 ; Aries et al, 2006 ; Brihaye et al, 2007 ; Guillevin L et al, 2011,2012, 2013, 2014 (French Vasculitis Study Group (FVSG) ; RAVE-ITN Research Group, 2013 ; Stone JH et al, 2010, 2001 ; Jones RB et al, 2010 ; Jennette JC et al , 2013 ; Mukhtyar C et al, 2009 ; Mahr A et al, 2012 ; Karras A et al, 2012 ; Pagnoux C et al, 2008 ; Charles P et al, 2013 ; Lapraik C et al, 2007 ; de Groot K et al, 2009 ; Harper L et al, 2012, Jones RB et al.2015*

- **Granulomatose avec polyangéite (GPA)** (maladie de Wegener) et **polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives** chez les patients **pédiatriques** (de  $\geq 2$  ans à  $< 18$  ans), en association aux glucocorticoïdes : traitement d'**induction** de la rémission.

<b>AMM européenne</b>	■ Mabthera® forme IV : 03/03/2020, Ruxience® : 31/07/2020, Rixathon® : 15/06/2021 ; Truxima® : 02/06/2021
<b>Avis de la transparence</b>	■ Mabthera® IV : <u>02/12/2020</u> ; Ruxience® : Non ; Rixathon® : Non ; Truxima® : Non
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Mabthera® IV : <u>16/02/2021</u> (en 1 <sup>ère</sup> intention) Ruxience® : <u>16/02/2021</u> (en 1 <sup>ère</sup> intention) Rixathon® : <u>30/04/2021</u> (en 1 <sup>ère</sup> intention) Truxima® : <u>30/04/2021</u> (en 1 <sup>ère</sup> intention)
<b>Liste en sus</b>	■ <u>25/11/2022</u>

Mabthera® IV : **SMR important / ASMR IV** dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte démontrant l'efficacité du rituximab pour l'induction de la rémission clinique,
- des données pharmacocinétiques et d'efficacité exploratoires disponibles issues d'une étude de phase II monobras suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer,

- du besoin médical partiellement couvert par une seule alternative disposant d'une AMM chez l'enfant : l'Endoxan® (cyclophosphamide),

Au regard de la complexité de la prise en charge de ces maladies rares et de l'absence de recommandations spécifiques, la Commission préconise que la prise en charge des enfants soit effectuée **après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte**, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter.

La Commission précise qu'il **n'est pas envisageable de traiter les patients pédiatriques dans cette indication sans disposer du rituximab** (en association aux glucocorticoïdes).

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

Pertinence scientifique :

► Etude WA25615 (PePRS) : Etude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, non contrôlée, conduite chez 25 patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints d'une forme sévère et active de GPA (n=19) ou de PAM (n=6). Dix-huit patients présentaient une maladie nouvellement diagnostiquée à l'entrée dans l'étude (13 patients atteints de GPA et 5 patients atteints de PAM) et 7 patients présentaient une maladie en rechute (6 patients atteints de GPA et 1 patient atteint de PAM).

Le schéma de l'étude consistait en une phase initiale d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi d'au moins 18 mois, pouvant durer jusqu'à 54 mois (4,5 ans). Les patients devaient recevoir au moins 3 doses de méthylprednisolone par voie IV (30 mg/kg/jour, sans dépasser 1 g/jour) avant la 1<sup>ère</sup> perfusion IV de Mabthera®. Si cela était cliniquement indiqué, des doses quotidiennes supplémentaires (trois maximum) de méthylprednisolone par voie IV pouvaient être administrées. Le traitement d'induction de la rémission comprenait quatre perfusions IV hebdomadaires de Mabthera® à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, aux jours 1, 8, 15 et 22 en association avec de la prednisolone ou de la prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg/jour (max 60 mg/jour), réduite progressivement jusqu'à 0,2 mg/kg/jour minimum (max 10 mg/jour) au mois 6. Après la phase d'induction de la rémission, les patients pouvaient recevoir, à la discrétion de l'investigateur, des perfusions IV supplémentaires de Mabthera® au mois 6 ou après, afin de maintenir la rémission du score PVAS (*Pediatric Vasculitis Activity Score*) et de contrôler l'activité de la maladie (dont la progression de la maladie ou les poussées) ou d'obtenir une première rémission.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité de Mabthera®. Les objectifs d'efficacité de l'étude étaient exploratoires et ont été évalués principalement à l'aide du score PVAS (*Pediatric Vasculitis Activity Score*).

Dose de glucocorticoïdes (voies IV et orale) au mois 6 : Une diminution de l'utilisation médiane globale de glucocorticoïdes par voie orale a été observée de la semaine 1 (médiane = dose équivalente à 45 mg de prednisone [intervalle interquartile, IIQ : 35-60]) au mois 6 (médiane = 7,5 mg [IIQ : 4-10]), et s'est ensuite maintenue au mois 12 (médiane = 5 mg [IIQ : 2-10]) et au mois 18 (médiane = 5 mg [IIQ : 1-5]).

Traitement de suivi : Pendant l'ensemble de la période de l'étude, les patients ont reçu entre 4 et 28 perfusions de Mabthera® (jusqu'à 4,5 années [53,8 mois]). Les patients ont reçu jusqu'à 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 de Mabthera®, approximativement tous les 6 mois, à la discrétion de l'investigateur. Au total, 17 des 25 patients (68 %) ont reçu un traitement supplémentaire par rituximab au mois 6 ou après jusqu'à la clôture de l'étude ; 14 de ces 17 patients ont reçu un traitement supplémentaire par rituximab entre le mois 6 et le mois 18.

Le taux de réponse (PVAS) à 6 mois était de 52% (IC<sub>95%</sub> (31,3%-72,2%)) et à 18 mois de 72,0% (50,6%-87,9%).

• **Pemphigus vulgaire (PV) modéré à sévère**

**AMM européenne**

■ Mabthera forme IV uniquement : 11/03/2019, Rixathon : 23/09/2019 ; Ruxience : 01/04/2020 ; Truxima : 19/07/2019.

**Avis de la transparence**

■ Mabthera IV : 11/12/2019, 19/04/2023, Rixathon : 01/04/2020 ; Ruxience : 27/05/2020 ; Truxima® : non

**Agrément aux collectivités**

■ Mabthera IV : 06/08/2020 ; Rixathon : 18/06/2020 ; Ruxience : 04/09/2020 ; Truxima® : 30/04/2021

**Liste en sus**

■ 25/11/2022

**Mabthera IV : SMR important // ASMR III** dans la prise en charge du PV modéré à sévère de l'adulte qui comporte la corticothérapie prolongée et la corticothérapie brève associée à un immunosuppresseur (mycophénolate mofétil, méthotrexate ou azathioprine) compte tenu :

- des résultats précédemment fournis de l'étude de phase III (ML22196), qui ont démontré la supériorité de l'association rituximab + prednisone à faible dose en cure brève (3-6 mois) par rapport à la prednisone seule à dose standard en cure prolongée (12-18 mois), en termes de rémission complète après 24 mois, chez des adultes ayant un PV modéré à sévère (89,5 % vs 27,8 %,  $p < 0,0001$ ), malgré les faiblesses méthodologiques de l'étude (étude ouverte, sans contrôle du risque alpha, analyse sur un sous-groupe de patients) ;

- des résultats d'une nouvelle étude de phase III (PEMPHIX), de bonne qualité méthodologique, comparative versus mycophénolate mofétil (MMF), en association à une corticothérapie brève dans chaque groupe, chez des adultes ayant un PV modéré à sévère actif nécessitant une corticothérapie orale, qui ont démontré :

- la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement sur le pourcentage de patients obtenant une réponse complète (avec arrêt de la corticothérapie) maintenue au moins 16 semaines avec une quantité d'effet importante : 40,3 % vs 9,5 % respectivement ( $p < 0,0001$ ),
- la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement, avec également une quantité d'effet importante, sur les critères de jugement hiérarchisés suivants : épargne cortisonique, nombre de rechutes au cours du traitement, délai jusqu'à la 1<sup>re</sup> rechute, délai d'obtention de la rémission complète durable,
- la supériorité du rituximab par rapport au MMF sur la variation du score de qualité de vie DLQI, bien que la différence observée ne soit pas cliniquement pertinente (-2,87 points).

– du profil de tolérance inchangé, marqué principalement par des réactions liées à la perfusion et des infections.

Traitement de **1<sup>ère</sup> intention** du PV modéré à sévère de l'adulte.

**Biosimilaires** : SMR important, ASMR V par rapport au Mabthera.

**Pertinence scientifique** :

- ▶ Etude prospective multicentrique randomisée en ouvert Ritux 3.
- ▶ PNDS « Pemphigus » (05/2018).

**INDICATIONS AMM MIROIR**

AMM attribuée à une spécialité en association au rituximab. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de rituximab à ce jour.

Concernant la prise en charge de rituximab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, août 2021) et document explicatif OMEDIT IDF

- **Lymphome folliculaire de grade 1, 2 ou 3a** préalablement traité chez l'adulte, traitement associant **lénalidomide** et rituximab (AMM miroir Revlimid®).

**AMM européenne**

■ Revlimid® : 18/12/2019

**Avis de la transparence**

■ Revlimid® : 23/09/2020

**Agrément aux collectivités**

■ 04/06/2021 chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt)

**Liste en sus**

■ NON

Avis HAS Revlimid® : **SMR faible, ASMR V** dans la stratégie de prise en charge.

**Pertinence scientifique :**

► Etude AUGMENT - CC-5013-NHL-007 (Leonard et al. 2019): phase 3 multicentrique évaluant le rituximab+lénalidomide (n=178) *versus* rituximab+placebo (n=180) chez des patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ou de lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a en rechute ou réfractaire.

- Dans la population totale (LF ou de LZM), la survie sans progression (critère principale) a été de 39,4 mois dans le bras rituximab+lénalidomide versus 14,1 mois rituximab+placebo dans le bras rituximab+lénalidomide avec un HR= 0,46 (IC<sub>95%</sub> = [0,34 ; 0,62] p<0.001). L'amélioration significative de la survie sans progression a été observée dans tous les sous-groupes hormis les patients atteints de MZL (n=63) avec un HR=1,00 (IC<sub>95%</sub>=[0,47 ; 2,13]).

► Recommandations ESMO : diagnostic, traitement et suivi des lymphomes folliculaires.

- **Lymphome à cellules du manteau non traité au préalable**, traitement associant **bortezomib**, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, chez les adultes pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée (AMM miroir Velcade®).

<b>AMM européenne</b>	■ Velcade® : 30/01/2015
<b>Avis de la transparence</b>	■ Velcade® : 06/01/2016
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Velcade® : 11/03/2016
<b>Liste en sus</b>	■ Velcade® : NON

Avis HAS Velcade® : **SMR important, ASMR mineur (IV)** : absence de démonstration à ce jour d'un effet du bortezomib sur la survie globale, gain absolu d'environ 10 mois en survie sans progression, profil de tolérance moins favorable que son comparateur.

**Pertinence scientifique :**

Essai LYM-3002 : Phase III (n=487), randomisée en ouvert, comparant l'association bortezomib + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + prednisone (protocole VcR-CAP) vs + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone (R-CHOP)

Le protocole VcR-CAP a démontré sa supériorité versus R-CHOP sur le critère principal de jugement. Après un suivi médian de 40 mois environ, la survie sans progression (évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant) a été de 24,7 mois dans le groupe VcR-CAP contre 14,4 mois dans le groupe R-CHOP, soit un gain absolu de 10,3 mois. La supériorité du protocole VcR-CAP versus R-CHOP a également été montrée sur des critères secondaires hiérarchisés tels que le temps médian jusqu'à progression de la maladie ou rechute (30,5 mois versus 16,1 moi), le délai médian de recours à un autre traitement (44,5 mois versus 24,8 mois) et le pourcentage de réponse complète (53,3% versus 41,7%).

Aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence à ce jour. A titre informatif, 71 décès dans le groupe VcR-CAP et 87 dans le groupe R-CHOP sont survenus pendant l'étude en date de la dernière analyse. Plus d'effets indésirables graves ont été observés dans le groupe VcR-CAP que dans le groupe R-CHOP (37,5% versus 29,8%). Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été aussi plus fréquents (92,9% versus 85,1%). Cette toxicité a été majoritairement hématologique.

*Robak T et al, 2015 (NEJM) ; Drach J et al, 2014*

- **LLC, association idelalisib et rituximab** (AMM miroir Zydelig®).
  - **En 2<sup>ème</sup> ligne ou plus ;**
  - **En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement** chez les patients présentant une **délétion 17p** ou une **mutation TP53** et qui sont éligibles à aucun autre traitement.

<b>AMM</b>	■ Zydelig® : 18/09/2014
<b>Avis de la transparence</b>	■ Zydelig® : 17/06/2015, 20/04/2016 et 30/11/2016
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Zydelig® : 04/06/2019
<b>Liste en sus</b>	■ NON

Avis HAS Zydelig® : **SMR important, ASMR III.**

**Pertinence scientifique :**

► **Etude pivot de l'AMM d'idelalisib** (étude 312-0116) = phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (rituximab + placebo vs. Rituximab + idelalisib) ; n=220 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment, nécessitant un traitement mais chez lesquels la chimiothérapie cytotoxique était considérée comme inappropriée. Facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables présents chez la plupart des sujets : 43,2 % avec délétion chromosomique 17p et/ou avec une mutation de la protéine suppresseur de tumeur p53 (TP53). Délai médian entre le diagnostic de LLC et randomisation = 8,5 ans. Presque tous les sujets (95,9 %) **avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20.**

Le taux de **survie globale** est supérieur dans le bras idelalisib par rapport au bras placebo (92 % vs 80 % à 12 mois ; HR = 0,28, p = 0,02). Le **traitement par idelalisib + rituximab a entraîné des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du bien-être physique, social et fonctionnel, des scores aux sous-échelles spécifiques à la leucémie du questionnaire FACT-LEU et de l'anxiété, de la dépression et d'activités courantes mesurées par le questionnaire EQ-5D.**

*Furman R. et al, 2014; Guide HAS-INCa\_ALD30, 01/2015.*

- **LLC** chez les patients adultes ayant reçu **au moins un traitement antérieur**, traitement associant vénétoclax et rituximab (AMM miroir Venclyxto®)

<b>AMM européenne</b>	■ Venclyxto® : 29/10/2018
<b>Avis de la transparence</b>	■ Venclyxto® : 04/09/2019
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Venclyxto® : 19/11/2019
<b>Liste en sus</b>	■ NON

Avis HAS Venclyxto® : **SMR important, ASMR IV** par rapport à l'association bendamustine + rituximab compte tenu :

- de la supériorité démontrée de vénétoclax+rituximab par rapport à bendamustine+rituximab, dans une étude en ouvert, en termes de survie sans progression (critère principal), avec une médiane non atteinte dans le groupe vénétoclax+rituximab et une médiane de 17 mois dans le groupe bendamustine+rituximab ;
- l'absence de donnée robuste sur la survie globale considérée comme un critère exploratoire,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

Par ailleurs, la CT recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale avant le début du traitement Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.

**Pertinence scientifique :**

Etude MURANO-GO28667 (Seymour et al. 2018) : phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax + rituximab (VR, n=194) *versus* bendamustine + rituximab (BR, N=195) chez les patients atteints de LLC préalablement traités. La survie sans progression (critère principal) à 2 ans a été de 84,9% dans le bras VR et 36,3% dans le bras BR ; HR=0,17 (IC<sub>95%</sub> : 0,11 ; 0,25). Une réduction significative de 81% du risque de progression ou de décès a été observée dans le bras VR (HR : 0,19 (IC<sub>95%</sub> : 0,13 ; 0,28)). Davantage de neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées dans le bras VR, mais davantage de neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 et d'infections ont été observées dans le bras BR. Le taux de syndrome de lyse tumoral de grade 3 ou 4 dans le bras VR a été de 3,1% (6 patients sur 194).

- **LLC** de l'adulte ≥L2, traitement associant bendamustine, **ibrutinib** et rituximab (AMM miroir Imbruvica®)

<b>AMM européenne</b>	■ Imbruvica® : 25/08/2016
<b>Avis de la transparence</b>	■ Imbruvica® : 13/09/2017 : Pas de demande d'inscription par le laboratoire.
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ NON

Liste en sus ■ NON

**Pertinence scientifique :**

► Phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle (Chanan-Khan et al. 2016), évaluant l'efficacité de l'ibrutinib + bendamustine + rituximab (IBR, n=289) vs placebo + bendamustine + rituximab (BR, n=289) chez des patients atteints de LLC précédemment traités. Une amélioration de la survie sans progression (critère principal) a été observée avec une médiane de 13,3 mois dans le bras BR ; médiane non atteinte dans le bras IBR au moment de l'analyse (HR 0,20 [IC<sub>95%</sub> (0,15-0,28)]).

- **Macroglobulinémie de Waldenström**, traitement associant **ibrutinib** et rituximab (AMM miroir Imbruvica®).

AMM européenne	■ Imbruvica® : 02/08/2019
Avis de la transparence	■ Imbruvica® : <u>22/04/2020</u> : <b>SMR insuffisant</b>
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

**Pertinence scientifique :**

Etude de phase III randomisée en double aveugle PCYC-1127-CA/iNNOVATE (Dimopoulos et al. 2018) évaluant l'association ibrutinib+rituximab *versus* placebo+rituximab (n=150).

- **Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)** en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes **non** candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, association polatuzumab, bendamustine et au rituximab (AMM miroir Polivy®)

AMM européenne	■ Polivy® : 20/01/2020
Avis de la transparence	■ Avis HAS Polivy® : <u>10/06/2020</u> : <b>SMR insuffisant</b>
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

Avis HAS Polivy® : **SMR insuffisant** au regard des alternatives et dans l'attente d'éventuelles données issues du futur développement clinique.

Place dans la stratégie thérapeutique : compte tenu :

- de la faiblesse méthodologique des données cliniques issues d'une étude de phase I/II multi-cohorte comportant une phase randomisée exploratoire (sans hypothèse de supériorité ou de non-infériorité), réalisée avec une formulation liquide de polatuzumab vedotin (n'ayant pas l'AMM) et chez un nombre limité de patients hétérogènes en termes de ligne antérieure de traitement (min : 1 ; max : 7) ;
- du manque de pertinence clinique du comparateur choisi pour cette phase randomisée (rituximab + bendamustine - BR) peu utilisé en France ;
- de la faible pertinence clinique du critère de jugement principal choisi (à savoir le % de réponses complètes évaluées par TEP-TDM, 6 à 8 semaines après le J1 du cycle 6 ou lors de l'administration de la dernière dose du traitement) dans cette situation clinique où des données de survie globale et de qualité de vie auraient été plus adaptées ;
- de l'incertitude sur ce % de réponses complètes estimé à 40% chez les patients traités par polatuzumab Vedotin + BR versus 17,5% chez les patients traités par BR, compte tenu des déséquilibres observés entre ces deux groupes pouvant favoriser le groupe polatuzumab vedotin + BR (notamment sur les motifs d'inéligibilité à la greffe et les facteurs pronostiques de la maladie) ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un gain en survie globale par rapport à BR ;
- de l'absence de données de qualité de vie collectées, ce qui est regrettable car certains EI du polatuzumab vedotin pourraient l'impacter (notamment les neuropathies périphériques) ;
- des incertitudes avec la forme lyophilisée ayant l'AMM dans la mesure où les données sont très limitées avec cette formulation (cohorte non comparative de 42 patients avec des résultats d'efficacité qui semblent inférieurs à ceux observés dans la phase randomisée avec la formulation liquide) ;
- et des comparaisons indirectes (MAIC) déposées par le laboratoire ne permettant pas de quantifier l'apport de polatuzumab vedotin versus les traitements de référence (polychimiothérapies de type R-GemOX ou CART-cells).

Pertinence scientifique :

Etude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert ([GO29365](#) ; (Sehn et al. 2020)) menée chez 80 patients présentant un LDGCB précédemment traité.

- **Lymphome diffus à grandes cellules B** chez les patients adultes non précédemment traités, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (R-CHP) (AMM miroir Polivy®)

<b>AMM européenne</b>	■ Polivy® : <u>avis positif CHMP</u> le 24/03/22
<b>Avis de la transparence</b>	■ Polivy® : NON
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Polivy® : NON
<b>Liste en sus</b>	■ Polivy® : NON

- **LLC de l'adulte en 1<sup>ère</sup> ligne**, association rituximab et ibrutinib (AMM miroir Imbruvica®)

<b>AMM européenne</b>	■ Imbruvica® : <u>28/08/2020</u>
<b>Avis de la transparence</b>	■ Imbruvica® : <u>03/02/2021</u>
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ Imbruvica® : <u>20/08/2021</u> <u>uniquement</u> chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.
<b>Liste en sus</b>	■ Imbruvica® : NON

**SMR insuffisant** : LLC en 1<sup>ère</sup> ligne en association au rituximab chez les patients adultes inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53.  
**SMR important, ASMR III** : LLC en 1<sup>ère</sup> ligne en association au rituximab chez les patients adultes éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.



**Pertinence scientifique :**

► **Etude E1912** : Phase 3, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité de l'ibrutinib + rituximab (Ibr+R, n=354) vs fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR, n=175) chez des patients atteints d'une LLC ou d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL), non préalablement traités, et ne présentant pas de délétion du bras court du chromosome 17 (del17p).

Une amélioration de la survie sans progression (critère principal) a été observée en faveur du groupe Ibr+R, la médiane des SSP est non atteinte dans les deux bras au moment de l'analyse (HR 0,34 ; [IC<sub>95%</sub> (0,222 ; 0,522)]). Une amélioration de la survie globale a été observée en faveur du groupe Ibr+R, la médiane de SG est non atteinte dans les deux bras (HR 0,17 ; [IC<sub>95%</sub> (0,053 ; 0,541)]).

- **Lymphome diffus à grandes cellules B** en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association à la bendamustine et au rituximab (AMM miroir Polivy® - pour mémoire)

**Indication ayant fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une ATUc, du dispositif post-ATU et d'un accès précoce. Fin de PEC au titre de l'accès précoce en août 2021 (cf. JO du 04/08/21).**

AMM européenne ■ **16/01/2020**  
Avis de la transparence ■ **10/06/2020**  
Agrément aux collectivités ■ NON  
Liste en sus ■ NON

SMR insuffisant.

- Granulomatose avec polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (PAM) sévère et active, en association au rituximab (ou au cyclophosphamide) ([AMM miroir Tavneos®](#))

**AMM européenne** ■ Tavneos® : 11/01/2022

Pour rappel, une AAP avait été [octroyée le 17/02/2022](#) et [renouvelée le 09/03/2023](#) pour une durée de 12 mois dans cette indication chez les patients adultes ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.

**Avis de la transparence** ■ Tavneos® : [21/09/2022](#) (fl. 180 gélules), [22/03/2023](#) (fl. 30 gélules)

**Agrément aux collectivités** ■ Tavneos® : [11/08/2023](#)

**Liste en sus** ■ Tavneos® : NON

Avis du 21/09/2022 (fl. 180 gélules) :

**SMR important, ASMR IV.**

► **Place dans la stratégie thérapeutique** : Tavneos® est particulièrement indiqué chez les patients adultes ayant une forme active et sévère de GPA ou de PAM et présentant un risque de décompensation liée aux fortes doses de corticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de corticoïdes.

La Commission souligne toutefois que Tavneos® n'a pas de place chez les patients ayant une GPA ou une PAM qui sont intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave et/ou atteints d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée < 15 ml/min), car ces derniers n'ont pas été évalués dans l'étude de phase III ADVOCATE.

Avis du 22/03/2023 (fl. 30 gélules) :

**SMR important, ASMR V** par rapport à la spécialité déjà inscrite (complément de gamme).

**Cadre de prescription compassionnelle (ex-RTU)**

• **Purpura thrombopénique immunologique sévère réfractaire**

■ CPC (ex-RTU) établie le 30/07/2018 pour Mabthera® IV, modifiée le 04/03/2019 pour intégrer les biosimilaires (Truxima® et Rixathon®) et renouvelée le 20/06/2023 pour une durée de 3 ans. **Indication CPC :** Purpura thrombopénique immunologique sévère réfractaire aux autres traitements (*par exemple corticoïdes, immunoglobulines*), chez les adultes et enfants.

■ Prise en charge : Prise en charge pour une durée de 3 ans à compter de la publication de l'arrêté de prise en charge (JO du 19/06/2020) après l'octroi d'un avis favorable du collège de la HAS le 10/04/2019.. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, hématologie et médecins compétents en maladie du sang et en pédiatrie. Un suivi des patients doit être mis en place par le laboratoire.

*Pour rappel, un PTT avait été octroyé par l'AFSSAPS en avril 2008 dans l'indication : purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000 mm<sup>3</sup>) en cas de CI, échec ou rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et CI ou échec à la splénectomie (fin PTT le 31/12/2015).*

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte »** (Mai 2017)

- **Traitement des urgences vitales : un traitement par rituximab peut être rapidement envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques précédentes** (transfusion de plaquettes associée aux corticoïdes et aux IGIV) et ce bien que l'efficacité attendue ne soit pas immédiate.

- **Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte** : ce traitement permet d'obtenir une réponse initiale rapide dans un délai de 2 à 8 semaines dans 60% des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie. Les rechutes sont fréquentes avec un taux de réponse de 40% à 2 ans et 20 à 30% à 5 ans. En cas de rechute après une réponse initiale, une nouvelle cure permet d'obtenir la même durée de réponse dans 70% des cas. **En l'absence d'étude comparative, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a réellement fait la preuve de sa supériorité, chez l'enfant comme chez l'adulte et à ce jour, aucun traitement n'a officiellement l'AMM en 2<sup>ème</sup> ligne au stade de PTI persistant. Ces traitements sont donc à adapter à la situation particulière du patient.**

► Pour information, en cours : Etude PROLONG, étude randomisée, contrôlée versus placebo, relative à la prolongation de la réponse thérapeutique par une faible dose de rituximab en traitement d'entretien dans le PTI (prise en charge à titre dérogatoire de Mabthera 500mg IV cf JO 05/06/2018)

► Une étude de phase III ouverte multicentrique randomisée évaluant le rituximab + thrombopoïétine humaine recombinante (rhTPO) vs rituximab seul, dans le traitement du Purpura thrombopénique immunologique cortico-résistant ou en rechute, a montré que l'association (rituximab+ rhTPO) a augmenté de manière significative le taux de réponse complète et raccourci le temps de réponse au traitement, sans montrer un effet bénéfique sur la réponse à long terme.

► ESUOM (octobre 2014)

► **Recommandations « American Society of Hematology » 05/2011** (Neunert C et al, 2011)

Chez les patients adultes le rituximab est envisagé en 2<sup>ème</sup> intention si risque hémorragique et patients non répondeurs à une ligne thérapeutique (corticostéroïdes, IgIV, ou splénectomie) (grade 2C)

Chez les enfants le rituximab peut être une alternative à la splénectomie si PTI chroniques ou chez ceux ne répondant pas à la splénectomie (grade 2C)

*Braendstrup et al, 2005 ; Cooper et al, 2004 ; Narang et al, 2003 ; Stasi et al, 2002 ; Wang et al, 2005 ; Giagounidis et al, 2002 ; Zaja et al, 2003 ; Bennett et al, 2006 ; Garcia- Chavez et al, 2007.*

**Ex-PROTOCOLES TEMPORAIRES DE TRAITEMENT (ex-PTT)**

- Vascularites cryoglobulinémiques : formes sévères, en 1<sup>ère</sup> intention, chez les patients VHC<sup>+</sup> avec atteintes viscérales graves

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSAPS avril 2008

*A noter : évaluation qui avait été inscrite au programme de travail RTU de l'ANSM en 2014*

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).**

► Etude ouverte versus traitements conventionnels (n=59) : rituximab 1g à J0 et J14 ± corticoïdes ou rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines. On observe une différence significative sur le taux de survie à M3, M6, M12 et M24 et une diminution du score d'activité de Birmingham. Pas de différences significatives sur le plan des effets indésirables. Deux autres études ouvertes versus traitements conventionnels (n=130) avec du rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines montrent une différence significative sur le délai de rémission et sur le taux de réponse rénale. On observe une réponse complète dans plus de 50% des cas et un maintien de la clairance du virus de l'hépatite C pendant 3 ans.

► Revue Cochrane relative au traitement du VHC associé à une cryoglobulinémie (*Montero N et al, 2018*).  
*Sansonno et al, 2003 ; Zaja et al, 2003 ; Quartuccio et al, 2006 ; Roccatello et al, 2004.*

• Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSAPS juillet 2011 (libellé ex-PTT : PTT auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP), défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5<sup>ème</sup> jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Purpura thrombopénique thrombocytopénique » (03/2023).**

• Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20<sup>+</sup> en 2<sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP

**Ex-PTT** ■ RBU K hémato adultes 07/2011

**Pertinence scientifique :**

Dans une phase III randomisée (n=225), l'addition de rituximab à une association dexaméthasone, aracytine et cisplatine augmente significativement le taux de réponse de 54% à 75% ainsi que la survie sans progression à 2 ans. De plus, une phase III randomisée (n=396) étudie l'association R-ICE vs R-DHAP. Les taux de réponse sont de 63,5% (R-ICE) et de 62,8% (R-DHAP) et les taux de survie globale à 3 ans sont de 47% (R-ICE) et de 51% (R-DHAP). Cette situation est donc temporairement acceptable.

*Gisselbrecht C et al, 2009 ; Vellenga E et al, 2008.*

• Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSAPS avril 2008

=> AHAI cortico-résistante et en rechute après splénectomie en dernière ligne

**HAS** ■ PNDS 02/2017

=> AHAI à auto-anticorps « chauds » en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, en cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance (grade A)

=> AHAI à auto-anticorps « froids » uniquement dans les formes les plus sévères (hémoglobine < 10 g/dl), en monothérapie ou en association à la fludarabine (grade B) et/ou le cyclophosphamide (grade C) par voie orale.

**Pertinence scientifique :**

► **HAS – PNDS 02/2017** « Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant et de l'adulte »

**Dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps "chauds"**, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est la corticothérapie par voie générale. En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après > 3-4 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (récidive de l'AHAI lors de la décroissance de la corticothérapie avec nécessité de maintenir une dose de corticoïdes > 10 mg/j d'équivalent prednisone), d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi : le rituximab (taux de réponse est de 75% à 1 an lorsqu'il est utilisé en 2<sup>ème</sup> ligne), les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofetil) ou encore la splénectomie.

Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de traitement bien conduit, (≈ 10 à 15% des patients), une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement doit être discutée précocement en lien avec un centre spécialisé. Actuellement et sur la base de 2 essais contrôlés récents réalisés chez l'adulte, le rituximab (hors-AMM, RTU en cours) est le médicament qui a le meilleur rapport bénéfice/risques (grade A/B).

**Dans les anémies à auto-anticorps "froids"** (ou maladie des agglutinines froides, MAF), qui ne relève le plus souvent pas d'un traitement médicamenteux, dans les formes les plus sévères (hémoglobine < 10 g/dl), un traitement par le rituximab (grade B) à doses classiques, en monothérapie ou en association à la fludarabine (grade B) et/ou le cyclophosphamide (grade C) par voie orale peut se discuter mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.

► **Revue de littérature** parue dans « Haematologica » (*Zanella and al. 2014*) indique que le traitement de l'AHAI n'est toujours pas fondé sur des preuves. **Dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps "chauds"**, en cas de rechute ou pour les patients réfractaires, le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est la splénectomie, le rituximab (efficace dans env. 80-90% des cas), et par la suite l'un des médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, la cyclosporine, le mycophénolate mofetil). L'expérience avec rituximab évoluant, celui-ci est souvent utilisé avant les immunosuppresseurs plus toxiques, et même à la place de la splénectomie dans certains cas. **Pour la maladie des agglutinines froides**, le rituximab est maintenant recommandé comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

► **Revue de littérature sur la maladie des agglutinines froides** (*Blood. 2013*) : Rituximab a été associé à la plus longue durée de réponse (médiane 24 mois) et la plus faible proportion de patients ayant besoin d'un traitement ultérieur (55%).

► **ESUOM**

*Narat et al, 2005 ; Zecca et al, 2003 ; Gupta et al, 2002 ; Quartier et al, 2001 ; Berentsen et al, 2004 ; Schollkopf et al, 2006, Zanella et al, 2014*

► **Revue Cochrane** : comparaison entre rituximab associé aux glucocorticoïdes versus glucocorticoïdes seuls dans la **AHAI à auto-anticorps « chaud »**. La combinaison rituximab + glucocorticoïdes pourrait augmenter le taux de réponse hématologique complète par rapport aux glucocorticoïdes seuls (niveau de preuve faible).

- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée

**Ex-PTT**

■ RBU AFSSAPS avril 2008

**Pertinence scientifique** : Zaja et al, 2007 ; Cutler et al, 2006 ; Ratanatharathorn V, 2003 ; Ratanatharathorn V, 2000 ; Okamoto M, 2006

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T**

- **Maladie de Castleman**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Maladie de Castleman » (10/2019) :**

- Traitement de la Maladie de Castleman unicentrique :

Lorsque l'exérèse n'est pas envisageable ou jugée trop difficile, un traitement à visée réductrice peut être envisagé. Aucun traitement n'a clairement fait la preuve de son efficacité dans ce contexte; les corticoïdes, les

traitements ciblant les lymphocytes B (rituximab), les anticorps ciblant l'axe IL6 (siltuximab, tocilizumab) et le cyclophosphamide ont pu être utilisés avec des réponses variables mais parfois intéressantes.

- Maladie de Castleman Multicentrique Idiopathique (iMCD) :

Le traitement de référence cible l'axe IL6 / IL6 récepteur. Le siltuximab dispose d'une AMM spécifique dans cette indication aux Etats-Unis, en France et en Europe et le tocilizumab au Japon (hors AMM en France ; une RTU a existé entre 2014 et 2016). Ces traitements représentent à l'heure actuelle la première ligne thérapeutique des iMCD symptomatiques et inflammatoires.

Le rituximab peut être proposé dans des formes peu sévères et en particulier peu inflammatoires ou après échec des inhibiteurs de l'axe IL6. Le taux de réponse, souvent incomplète, pourrait se situer autour de 50%. C'est le schéma classique de type 4 cycles à 375 mg/m<sup>2</sup> IV hebdomadaire qui a été le plus souvent utilisé (Niveau 4, Catégorie 2B).

- Maladie de Castleman Multicentrique associé à HHV-8

a) Dans un contexte d'infection HIV :

Dans un contexte d'infection HIV, la maladie de Castleman associée au HHV-8 a une présentation similaire à celle observée en dehors de ce contexte. Le contrôle de la réplication HIV par un traitement antirétroviral adapté est un élément très important de la prise en charge thérapeutique. En l'absence de Kaposi évolutif et dans un contexte d'infection HIV traitée et contrôlée avec un taux de lymphocytes T CD4+ > 50/mm<sup>3</sup>, le traitement repose sur le schéma R-VP16 (rituximab/étoposide) 4 cycles hebdomadaires. Chez un patient présentant une maladie de Kaposi évolutive mais un contexte immuno-virologique satisfaisant, le traitement associe rituximab et doxorubicine liposomale.

b) En dehors de l'infection HIV :

Le rituximab est le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne (4 cycles à 375 mg/m<sup>2</sup> IV hebdomadaire) Ce traitement, outre le risque infectieux, expose à 2 complications qu'il faut prendre en compte : le risque de poussée (flare) inflammatoire pendant les premières semaines de traitement et le risque d'aggravation d'une maladie de Kaposi. Le rituximab permet dans la majorité des cas un contrôle de longue durée de la maladie et son utilisation réduit le risque de lymphome. En cas de rechute à distance, celles-ci sont habituellement sensibles à la réintroduction du rituximab.

- En l'absence de Kaposi évolutif, le traitement par rituximab peut être accompagné par de l'étoposide. Associé au rituximab le lendemain de chacune des 4 perfusions sous forme orale, il permet d'éviter l'effet de « flare ».

- Dans un contexte de maladie de Kaposi évolutive, l'étoposide peut être utilisé en traitement d'attaque avant de passer à une association rituximab/doxorubicine liposomale.

- En cas d'échec, d'autres chimiothérapies peuvent être proposées, éventuellement associées au rituximab en l'absence de maladie de Kaposi évolutive.

- Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant » (12/2022)**

La déplétion B par rituximab est recommandée en cas de rechutes fréquentes ou de corticodépendance, après échec d'une autre ligne de traitement épargneur de corticoïde, ou en cas de difficulté d'observance des traitements oraux. En effet, plusieurs essais randomisés ont démontré sur la dernière décennie l'efficacité de la déplétion B par rituximab dans cette situation et la bonne tolérance à court et moyen terme. Des études supplémentaires sont requises pour déterminer le schéma optimal d'utilisation (indication, nombre de perfusion, durée de déplétion B).

- Cryoglobulinémies type I

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).

« Si le clone est lymphoplasmocytaire (le plus souvent isotype IgM) : le traitement repose sur l'association rituximab-agents alkylants ou rituximab-inhibiteur du protéasome, ou rituximab-inhibiteurs de la BTK ».

- Vasculites cryoglobulinémiques mixtes non associées au virus de l'hépatite C

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).

- Hépatite auto-immune en 3<sup>ème</sup> ligne

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ PNDS « hépatite auto-immune » (09/2021)

« Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne : D'autres traitements immunosuppresseurs tels que le tacrolimus, la cyclosporine, le rituximab, l'infliximab peuvent être utilisés en cas d'intolérance ou d'inefficacité au Mycophénolate mofétil. Le tacrolimus est la molécule de choix. Ces traitements doivent être instaurés au sein de centres experts après discussion en RCP »

- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg Strauss)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ PNDS « vascularites nécrosantes systémiques » (06/2019) :

Le rituximab est actuellement à l'étude en :

- traitement d'induction de la GEPA dans l'essai prospectif contrôlé REOVAS.
- traitement d'entretien de la GEPA dans l'essai contrôlé MAINRITSEG.

- Vasculites nécrosantes systémiques : traitement des rechutes et des formes réfractaires :

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ PNDS « vascularites nécrosantes systémiques » (06/2019) :

Les patients qui présentent une rechute à l'issue du traitement de la 1<sup>ère</sup> poussée de la vascularite doivent être traités, sauf contre-indication, soit selon le même schéma thérapeutique que celui employé en 1<sup>ère</sup> ligne, soit avec du rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour 4 semaines consécutives.

- Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte » (07/2016)**

- Chez l'enfant : le rituximab est une **option thérapeutique en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne** (recommandations européennes), éventuellement en association aux échanges plasmatiques/immunoabsorption.
- Chez l'adulte : le rituximab est à **privilégier chez le patient réfractaire** (2<sup>ème</sup> rechute/intolérance).

**Pertinence scientifique :**

Etude RIM (Aggarwal et al. 2014) : dans cet essai randomisé contre placebo évaluant le rituximab dans les myosites réfractaires (polymyosite et dermatomyosite de l'adulte, dermatomyosite juvénile), plus de 80% des patients sous rituximab étaient en rémission à 6 mois. La présence d'anticorps anti-Mi2 est l'un des marqueurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement. Les patients ayant une dermatomyosite juvénile étaient meilleurs répondeurs que les patients adultes.

- Epidermolyse bulleuse acquise (EBA)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Epidermolyse bulleuse acquise » (04/2016)**

Le rituximab (ou les immunoglobulines intraveineuses) est recommandé :

- En 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement des EBA sévères (avis du centre de référence impératif),
- Dans les EBA non sévères, non contrôlées par un traitement par colchicine/sulfasalazine/dapsone, en cas de résistance et d'altération de la qualité de vie.

- Pemphigoïde bulleuse (PB)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Pemphigoïde bulleuse » (04/2020)**

**PB multi-bulleuse :**

Les données actuelles de la littérature sont **insuffisantes pour recommander l'association corticothérapie orale + rituximab en 1<sup>ère</sup> intention.**

Deux options thérapeutiques :

**Option 1 :** Propionate de clobétasol seul. En l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque, augmentation du nombre de tube de Propionate de clobétasol. En cas de non-contrôle à 8-10 jours malgré l'augmentation du propionate de clobétasol, discuter selon les comorbidités et les contre-indications : l'adjonction d'une corticothérapie générale, ou d'un immunosuppresseur.

- **En cas d'inefficacité ou de contre-indications à la corticothérapie orale et/ou aux immunosuppresseurs**

: discuter d'autres thérapeutiques plus récemment proposées encore peu évaluées : **omalizumab (grade C) ; rituximab (grade B)**. Les indications respectives du rituximab et de l'omalizumab ne sont pas clairement établies dans la littérature et dépendent :

- des **contre-indications éventuelles au rituximab** (hypersensibilité, insuffisance cardiaque stade NYHA IV, infections sévères et/ou évolutives immunodépression sévère, nécessité d'une vaccination par vaccin vivant atténué pendant et dans les mois suivant le traitement, grossesse) ;
- et des facteurs supposés prédictifs de l'efficacité de l'omalizumab (éosinophilie importante, taux d'IgE élevé, lésions urticariennes).

Le taux élevé de rechute (44,1% à 1 an et 66,5% à 2 ans) après un cycle de rituximab de 2g chez des patients atteints de PB résistantes dans une étude française récente (Berkani et al., 2019) incite à proposer un traitement d'entretien chez ces malades (grade B).

**Les données de la littérature ne permettent pas formellement de privilégier une option thérapeutique par rapport à une autre, mais en pratique, l'omalizumab semble l'option thérapeutique la plus rapidement efficace et est probablement moins iatrogène que le rituximab** (accord professionnel).

**Option 2 :** Propionate de clobétasol + méthotrexate. En l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque, augmentation du nombre de tube de Propionate de clobétasol. En cas de non-contrôle à 8-10 jours

malgré l'augmentation du propionate de clobétasol, discuter selon les comorbidités et les contre-indications : l'adjonction d'une corticothérapie générale, ou d'autres thérapeutiques plus récemment proposées encore peu évaluées : omalizumab, IgIV. Chez les patients en bon état général et sans insuffisance rénale, une augmentation de posologie du méthotrexate peut également être envisagée. **Il n'est pas indiqué de switcher le méthotrexate pour un autre immunosuppresseur conventionnel (mycophénolate mofétil) ou pour du rituximab avant 3 mois** (délai d'efficacité du méthotrexate).

**PB corticodépendante** : Chez les patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou générale, plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées. Les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une option thérapeutique par rapport à une autre. Pour les patients ayant eu l'association corticothérapie locale ou générale + immunosuppresseur en 1<sup>ère</sup> intention :

- proposer une majoration de la posologie de l'immunosuppresseur ou un switch de l'immunosuppresseur ( accord professionnel) ;
- ou omalizumab d'autant plus dans les formes urticariennes avec hyperéosinophilie et/ou taux d'IgE élevé ( grade C) ;
- ou **rituximab en cas d'échec** (en relais de l'immunosuppresseur actuel) (grade B).

- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Pemphigoïde cicatricielle » (04/2016)**

Le rituximab (ou les immunoglobulines intraveineuses ou l'etanercept) peut être proposé en cas d'efficacité insuffisante du cyclophosphamide.

- Dermatoses à IgA linéaire (DIGAL)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Dermatoses à IgA linéaire » (04/2016)**

Les DIGAL caractérisées au plan immunomicroscopique et immunologique par des aspects similaires à ceux observés dans la pemphigoïde cicatricielle ou l'EBA seront traitées de façon similaire à ces maladies.

- Pemphigus

A noter : **extension d'AMM** octroyée à la spécialité Mabthera® IV (puis à ses biosimilaires) en mars 2019 dans le **pemphigus vulgaire modéré à sévère**.

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « Pemphigus » (05/2018) (et argumentaire)** élaboré le centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes (actualisant le **PNDS 04/2016**)

Bien qu'il n'existe pas actuellement d'AMM dans cette indication, le **rituximab représente** :

- **pour les formes peu sévères** : le traitement de **1<sup>ère</sup> intention** du pemphigus superficiel et du pemphigus vulgaire, seul ou en association à la corticothérapie générale, en cas d'évolution supérieure à 3 à 6 mois et d'impact significatif sur la qualité de vie
- pour les **formes modérées à sévères** : le **traitement de 1<sup>ère</sup> intention**, en association à une corticothérapie générale brève (3 à 6 mois).

**Ex-PTT** ■ RBU AFSSAPS avril 2008 dans l'indication : pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes

**Pertinence scientifique** : Joly et al, 2007 ; Ahmed et al, 2006 ; Marzano et al, 2007 ; Dupuy et al, 2004



- Pemphigoïde de la grossesse dans les rares formes chroniques et rebelles

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ **PNDS « Pemphigoïde de la grossesse » (04/2016)**

Dans les exceptionnelles formes rebelles de la maladie (persistant en post-partum), discussion dans un centre de référence d'un traitement par dapsone, immunosuppresseurs, rituximab ou immunoglobulines intraveineuses

- Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ **PNDS « maladies du spectre de la neuromyéélite optique » (03/2021)**

Rituximab indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne dans le traitement de fond des maladies du spectre de la neuromyéélite optique, pathologies auto-immunes rares qui se manifestent par des poussées itératives (symptômes neurologiques s'installant de façon rapide) espacées de quelques semaines à plusieurs dizaines d'années.

- ▶ **PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes » (09/2022).**

- Spectre des maladies à anticorps anti-MOG (MOGAD)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ **PNDS « le spectre des maladies à anticorps anti-MOG » (10/2022).**

- Sclérose en plaques récurrente

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Oui**

**Pertinence scientifique :**

- ▶ **PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes » (09/2022).**

- ▶ **Revue Cochrane (11/2021)**

- **Le rituximab pourrait offrir un bénéfice modéré à élevé dans la prévention des rechutes dans le sclérose en plaque récurrente.**

- **Données limitées/ effet sur la prévention de la progression du handicap sur toutes les formes de sclérose en plaques.**

- Lymphome CD20<sup>+</sup> associé au VIH chez l'adulte

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K hémato AD 04/2010**

**Pertinence scientifique :**

Rapport bénéfice/risque dans cette situation incertaine. L'utilisation d'une association rituximab à la chimiothérapie chez les patients atteints de lymphome et infectés par le virus du VIH a été peu évaluée. Une étude a rapporté un meilleur taux de réponse avec R-CHOP mais avec une incidence d'infections plus élevée se traduisant par une surmortalité dans ce groupe (14% vs 2%). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres études, cependant non contrôlées, où la survie sans événements et la survie semblaient améliorées par l'association rituximab - chimiothérapie.

*Kaplan LD et al 2005, Spina M et al 2005, Tirelli U et al 2002, Boue F et al 2006, Ribera JM et al, 2008.*

- Lymphome folliculaire en 1<sup>ère</sup> ligne et en monothérapie chez l'adulte

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K hémato AD 07/2011**

**Pertinence scientifique :**

Dans 3 phases II (n=50, 78, 39), tous les auteurs concluent à l'activité importante du rituximab dans cette

situation, avec un bon profil de tolérance (taux de réponse de 52 à 73%, durée de réponse : 18 à 24 mois, 20% des patients en rémission complète persistante à 5 ans). Le standard habituel dans cette situation est l'abstention thérapeutique et la surveillance jusqu'à progression de la maladie.

*Hainsworth JD et al 2000, Colombat P et al 2001, Ghielmini M et al 2000.*

- Lymphome à cellules du manteau **en rechute**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K héματο adulte 07/2011

**Pertinence scientifique :**

► **En rechute en monothérapie**

Plusieurs études de phase II montrent une réponse dans environ 30% des cas. Ce ratio efficacité/toxicité peut représenter une option dans une situation en impasse thérapeutique. Des études plus larges restent cependant nécessaires pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette utilisation.

*Coiffier B et al 1998, Foran JM et al 2000.*

► **En rechute en association avec une chimiothérapie contenant le cyclophosphamide et/ou la fludarabine et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine.** 1 phase III comparant R-FCM à FCM (n=52) montre une amélioration de la réponse (FCM vs R-FCM : réponse globale : 46% (0% RC) vs 58% (29% de RC), de la survie sans progression (4 mois versus 8 mois) et de la survie globale (médiane à 11 mois avec FCM mais non atteinte avec R-FCM, p=0.0042). Dans cette étude, une deuxième randomisation chez les répondeurs (étude prolongée avec 47 patients), un traitement d'entretien par rituximab (2 cures de 4x 375mg/m<sup>2</sup>) apporte un bénéfice dans la durée de rémission. (p=0,049). D'autres études de phase II analysent différents types d'association avec le rituximab dont les résultats en termes de réponse et de survie sont satisfaisants. Cependant, ces essais ont été menés sur de petits effectifs de patients.

*Forstpointner R et al, 2004 ; Wang M et al, 2008 ; Robinson KS et al, 2008.*

- Lymphome de la zone marginale en association

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K héματο adulte 07/2011

**Pertinence scientifique :**

Dans les lymphomes de la zone marginale, le rituximab a été utilisé en association avec différentes chimiothérapies. Les taux de réponse globale varient entre 49% et 100%. Il est à noter que 4 décès liés à la toxicité sont intervenus dans une des études. Les références portent sur des phases II avec des schémas thérapeutiques et des associations variables.

*De Vos S et al, 2009 ; Salar A et al, 2009 ; Brown JR et al, 2009.*

- Lymphome non hodgkinien de type MALT

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K héματο adulte 07/2011

**Pertinence scientifique :**

L'utilisation du rituximab en monothérapie chez 35 patients ayant un lymphome de type MALT non prétraité ou en rechute permet d'obtenir un taux de réponse globale de 73%. Le taux de réponse globale observé est de 87% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 45% en rechute.

Dans un abstract présentant les résultats d'une étude randomisée à l'ASH en 2010, la survie globale à 5 ans n'est pas significativement améliorée dans le bras rituximab/chlorambucil vs chlorambucil seul. On observe une augmentation significative de la survie sans évènement à 5 ans pour le bras avec rituximab.

*Conconi A et al, 2003 ; Zuccas E et al, 2010.*

- Lymphomes cérébraux primitifs en rechute, en association à une chimiothérapie et Lymphomes cérébraux primitifs nouvellement diagnostiqués, avant radiothérapie : chimiothérapie d'induction par rituximab, en association à une chimiothérapie

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU tumeurs cérébrales malignes AD 09/2011

**Pertinence scientifique :**

Trois études publiées, dont un essai de phase II, ont évalué l'utilisation du rituximab dans les lymphomes cérébraux primitifs en rechute ou nouvellement diagnostiqués et, pour une étude (Wong), dans les localisations cérébrales des lymphomes non hodgkiniens, en association à une chimiothérapie anticancéreuse. Les données de ces études, menées sur de petits nombre de patients (de 7 à 30 patients), étaient en 2011 insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice-risque de l'utilisation du rituximab dans ce type de tumeurs.

*Shah GD et al, 2007 ; Enting RH et al, 2004 ; Wong ET et al, 2004.*

- Lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autre lymphome CD20<sup>+</sup>, **de l'enfant**, associé à une chimiothérapie

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K **pédiatriques** 03/2012

**Pertinence scientifique :**

L'association du rituximab avec l'ifosfamide, le carboplatine et l'etoposide dans une étude portant sur 20 patients en rechute ou réfractaire apporte un taux de réponse globale de 60%. De plus, l'utilisation du rituximab en monothérapie chez des patients d'âge médian de 9 ans permet une rémission complète de 100% et une survie globale à 7 ans de 100% chez 2 patients en récurrence. Ce taux de réponse complète est également rapporté dans des cas-témoins.

Enfin dans une étude de phase II portant sur 136 patients âgés de moins de 19 ans nouvellement diagnostiqués pour un lymphome diffus à grandes cellules B ou une leucémie de Burkitt, les réponses globales à J5 sont de 7 sur 15 patients et de 27 sur 67 patients, respectivement après administration en monothérapie du rituximab à J1.

Ces données étaient insuffisantes en 2011 pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

*Griffin TC et al, 2009 ; Shabbat 2009 ; Tsurusawa M et al, 2008 ; Jetsrisuparb A et al, 2005 ; Meinhardt A et al, 2010.*

- Lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autre lymphome CD20<sup>+</sup>, **de l'adulte**, associé à une chimiothérapie

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

De 2002 à 2011, 363 patients âgés de 16 à 85 ans ont été recrutés dans le cadre d'une étude observationnelle prospective (Phase IV), multicentrique (NCT00199082).

Traitement = 6 cycles de 5 jours de chimiothérapie haute dose (méthotrexate, la cytosine arabinoside, cyclophosphamide, étoposide, ifosfamide et corticostéroïdes + triple thérapie intrathécale). Les patients âgés de plus de 55ans ont reçu des doses réduites. Le rituximab a été donné avant chaque cycle + 2 fois en entretien, pour un total de 8 doses.

Le taux de rémission complète était de 88%; la survie globale (SG) à 5 ans de 80%; et la survie sans progression de 71%; avec une différence significative entre les adolescents, les adultes et les patients âgés (les taux de SG étaient de 90%, 84% et 62%, respectivement).

Le taux de guérison élevé dans cette étude prospective avec un nombre important d'hôpitaux participants **démontre l'efficacité et la faisabilité de chimio-immunothérapie, même chez les patients âgés.** *Hoelzer et al., Blood 2014*

- Maladie de Hodgkin CD20<sup>+</sup> de type Poppema (LPHD) en monothérapie

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

► **ADULTE** ■ RBU K hémato AD 07/2011

**Pertinence scientifique :**

Situation orpheline, peu d'études et peu de patients (n=14, n=22) mais résultats intéressants (OR dans 86 à 100%) compte tenu du profil évolutif particulier de cette affection et de l'âge de survenue.

*Rehwald U et al 2003, Ekstrand BC et al 2003, Schultz H et al, 2008.*

► **ENFANT** ■ RBU K pédiatriques 03/2012

**Pertinence scientifique :**

Dans 1 phase II (n= 14) en rechute ayant un âge médian de 9 ans, le rituximab en monothérapie donne une survie globale de 86% avec 8 patients en réponse complète. Neuf patients sur douze sont en rémission après un suivi médian de 12 mois. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte à 20 mois. Dans une autre phase II, le rituximab en monothérapie apporte un taux de réponse de 100% chez 22 patients dont l'âge médian est de 11.9 mois. La survie sans progression médiane s'élève à 10.2 mois. **Ces données étaient insuffisantes en 2011 pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.**

*Rehwald U et al, 2003 ; Ekstrand BC et al, 2003.*

- Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie chez l'adulte

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K hématologiques AD 04/2010

**Pertinence scientifique :**

L'efficacité du rituximab dans les LLC est démontrée, **mais au regard des alternatives thérapeutiques, son utilisation en monothérapie peut être considéré comme une perte de chance pour le patient.** Les résultats de réponse globale, réponse complète et survie sans progression sont inférieurs aux associations de chimiothérapie.

*Robak T 2007, Plosker GL 2003, Kharfan-Dabaja MA 2007, Sacchi S et al, 2007.*

- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellule B CD20<sup>+</sup> :

❖ En rechute chez l'enfant, traitement en association

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K pédiatriques 03/2012

**Pertinence scientifique :**

Deux études cas-témoins rapportent l'utilisation du rituximab dans les leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute. Une rémission complète est observée après 4 cycles de traitements chez un patient âgé de 12 ans. Trois usages compassionnels montrent également une rémission complète.

Ces données étaient insuffisantes en 2011 pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

*Corbacioglu S et al, 2003 ; De Vries MJ et al, 2004 ; Claviez A et al, 2006*

❖ Nouvellement diagnostiquée chez l'adulte

Etude randomisée (Maury S. et Al.), multicentrique (56 centres en France, 9 centres en Suisse) chez des patients adultes atteints de LAL-B CD20<sup>+</sup> Ph- nouvellement diagnostiquée et traités par un protocole de chimiothérapie avec (n=105) ou sans rituximab (n=104). Après un suivi de 30 mois, la survie sans progression (critère principal) a été supérieure dans le bras rituximab (HR=0,66 [0,45-0,98]). Aucune différence significative n'a été observée en termes de tolérance. Cependant, moins de réactions allergiques à l'asparaginase ont été observées dans le bras rituximab

- Amylose AL

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ Oui

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS « amylose AL & autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales » (02/2023)**

Si la prolifération est lympho-plasmocytaire, les traitements efficaces dans la maladie de Waldenström sont utilisés, en particulier l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, comme le rituximab, et de bendamustine qui donne un taux de réponse élevé. Les patients avec une maladie peu sévère peuvent ainsi être traités avec l'association de rituximab et de bendamustine, renforcée secondairement par l'ajout de bortezomib en cas de réponse insuffisante. Chez les patients atteints des formes les plus graves, l'association triple peut être discutée en première intention. Cette attitude est remise en cause par l'épidémie COVID qui doit faire vacciner le patient avant de débiter un traitement par bendamustine ou faire préférer une association moins immunosuppressive.

- Maladie de Waldenström

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU K héματο adulte 07/2011

Une étude randomisée menée dans des lymphomes lymphoplasmocytoides (recouvrement avec la maladie de Waldenström) rapporte des résultats significatifs avec R-CHOP par rapport au CHOP (amélioration significative de la réponse et de la survie sans progression), comparables à ceux observés dans d'autres lymphomes indolents. Les autres études en monothérapie ou en association sont des phases II limitées.

**Pertinence scientifique :**

► **En 1<sup>ère</sup> ligne, en association**

Dans 1 phase III randomisée (n= 64) patients, la survie globale et le temps jusqu'à échec de traitement sont significativement améliorée 91% vs. 60% (p= 0.0188) et 63 mois vs. 22 mois (p= 0.0241), pour le bras R-CHOP vs. CHOP. Pas de différence en termes de toxicités entre les 2 bras de traitement. Une étude (n=23) avec association rituximab/bortezomib/dexaméthasone : réponse globale de 96%. 1 étude (n= 26) avec association rituximab/ bortezomib : réponse globale de 88%. Le temps jusqu'à progression médian n'est pas atteint. La survie sans événement à un an s'élève à 79%.

*Buske C et al, 2009 ; Ghobrial IM et al, 2010 ; Treon SP et al, 2009.*

► **En 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute, en monothérapie**

1 phase II (n=27) permet d'observer une réponse globale de 40% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 50% en rechute. Dans une autre phase II, la réponse globale est de 35.3% et de 20%, respectivement.

*Dimopoulos MA et al, 2002 ; Gertz MA et al, 2004*

► **En rechute, en association**

Dans 1 étude (n=43) avec rituximab/fludarabine, réponse globale de 95.3% ; 21 patients ont une réponse partielle et 86% ont une réponse majeure. En termes de toxicité, 27 patients = neutropénie de G 3, 7 patients = thrombocytopenie de G 3 et 6 patients = pneumonie dont 2 décès sont liés.

Dans une étude (n=72) patients avec rituximab/dexaméthasone/cyclophosphamide, réponse globale de 83% dont 7% de réponse complète, 67% de réponse partielle et 9% de réponse mineure. La survie sans progression à 2 ans s'élève à 67%. La toxicité liée au rituximab est de 20%. 2 phases II incluant respectivement 10 et 37 patients avec association rituximab/bortezomib : taux de réponse globale de 9/10 patients et 81%.

*Agathocleus A et al, 2009 ; Ghobrial IM et al, 2010 ; Treon SP et al, 2009 ; Dimopoulos MA et al, 2007.*

- Hémophilie A acquise avec auto-anticorps anti FVIII, en 2<sup>ème</sup> ligne

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

**08/07/2016** - Publication d'une **revue Cochrane** (Zeng Y et al.) sur le traitement par rituximab de l'hémophilie A acquise avec auto-anticorps anti FVIII. Cette revue n'apporte **pas de conclusions** quant à l'utilisation du rituximab dans cette situation car aucun essai clinique contrôlé randomisé n'a pu être retrouvé. Les auteurs prévoient d'ouvrir leurs recherches (pour une prochaine revue), à des essais non randomisés et **préconisent, pour la décision de mise sous traitement, de prendre en considération les études observationnelles les mieux conduites.**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011907.pub2/pdf/standard>

*Barnett B et al 2008 ; Franchini M et al 2008 ; Garvey B 2008 ; Machado P et al 2008 ; Santoro C et al 2008 ; Collins PW 2007 ; Franchini M 2007 ; Alvarado Y et al 2007 ; Millet A et al 2007 ; Oliveira B et al 2007 ; Field JJ et al 2007 ; Stasi R et al 2004 ; Stachnik JM et al 2006.*

- Hémophilie A ou B, avec inhibiteurs en échec de tolérance immune

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

► **Revue Cochrane, 04/2015** : Méta-analyse évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab dans cette indication. A janvier 2015, aucun essai contrôlé randomisé n'a été recensé. Les données disponibles proviennent d'études descriptives de cas ou de séries de cas.

*Liu Y et al, Cochrane 2015 ; Giulino, 2007*

- Prolifération EBV post-greffe en 1ère ligne, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie.

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

► **ENFANT** ■ RBU K pédiatriques 03/2012

**Pertinence scientifique :**

Dans 1 phase II (n=6), l'administration du rituximab chez des patients transplantés du foie permet d'obtenir une rémission complète chez 3 patients avec une survie comprise entre 15 mois et 3 ans.

Dans 1 étude rétrospective (n= 146) avec transplantation cardiaque, 12 ont développé un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation dont 83% étaient porteurs de EBV. 5 patients ont reçu du rituximab et ont une réponse complète avec un suivi médian de 3,9 ans.

2 case-reports (6 et 5 ans) : régression complète de la tumeur suite à l'administration de rituximab.

2 autres cas-témoins, réponse complète chez un patient âgé de 2 ans après transplantation de cellules souches hématopoïétiques et chez un patient après une transplantation rénale.

Il n'existe aucune étude publiée en 2012 concernant l'utilisation du rituximab dans cette situation.

*Serinet MO et al, 2002 ; Schubert S et al, 2009 ; Sebire NJ et al, 2005 ; Zhu K et al, 2005 ; Shimasaki N et al, 2004 ; Pakakasama S et al, 2004.*

► **ADULTE** ■ PTT supprimé dans MAJ RBU K hémato adulte 07/2011

**Pertinence scientifique :**

**Les données ci-dessous étaient insuffisantes en 2011 pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.** Les études suggèrent qu'un traitement préalable avec le rituximab chez des patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de désordres lymphoprolifératifs diminue le risque de prolifération du virus d'Epstein Barr.

*Choquet S 2006, Milpied N 2000.*

- Syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS)

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► **PNDS** « syndrome des anti-phospholipides de l'adulte et de l'enfant » (10/2022)

- CAPS réfractaires

« En cas de non réponse au traitement par triple-thérapie, des traitements de seconde ligne peuvent-être proposés : l'ajout d'un anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique), un traitement par cyclophosphamide en cas de poussée lupique associée, le rituximab ou l'éculizumab sachant que le niveau de preuve de l'efficacité de ces thérapeutiques dans cette indication est faible. »

- Gestion des complications hémorragiques

« Certaines manifestations hémorragiques sont en fait le reflet d'un évènement thrombotique (hémorragie intra-alvéolaire, nécrose des surrénales...) et ne sont donc pas une contre-indication à l'anticoagulation. »

« L'utilisation des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne pourrait être intéressante dans les situations où l'anticoagulation ne peut pas être pleinement réintroduite (rituximab, éculizumab...) ».

- Lupus systémique

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

■ **PNDS lupus systémique 01/2017**

- **Glomérulonéphrites lupiques** de classe III(A) ou IV(A) +/- C +/- V **réfractaires** : Le rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15, J22 ou 1 g à J1 et J15) peut être utilisé en **3<sup>ème</sup> intention** au cours du traitement d'**attaque**. Même si une étude contrôlée n'a pas démontré l'intérêt de son adjonction à un traitement par corticoïde et mycophénolate mofétil (MMF), l'expérience tend à montrer son intérêt chez certains patients difficiles à traiter, en association aux stéroïdes et/ou aux immunosuppresseurs. Le recours au rituximab doit alors se faire après avis d'un centre de référence, d'un centre de compétences ou d'un centre expert. Le rituximab n'a pour l'instant **pas été validé en entretien**.

- **Traitement des atteintes neurologiques** : dans les formes **réfractaires**, des échanges plasmatiques ou du rituximab peuvent être envisagés.

- **Atteintes cardiovasculaires - myocardite** : En cas d'**échec des corticoïdes associés à au moins une ligne d'immunosuppresseurs**.

- **Syndrome catastrophique des antiphospholipides** : La prise en charge repose sur une anticoagulation efficace et de fortes doses de corticoïdes associées à des immunoglobulines IV ou des plasmaphèreses. Les formes associées avec un lupus systémique justifient l'adjonction de cyclophosphamide IV. **Quelques cas d'évolution favorable après ajout de rituximab** et d'eculizumab ont été rapportés.

- **Pneumopathie interstitielle chronique** : Le rituximab peut être proposé en **2<sup>ème</sup> ligne** en connaissant le **risque (rare) d'induction de pneumopathie interstitielle diffuse**.

- **Thrombopénie périphérique** : Lorsque la thrombopénie **reste profonde et symptomatique** et en l'**absence d'atteintes extra-hématologiques** justifiant un traitement immunosuppresseur, le rituximab est une **alternative possible** par analogie avec le purpura thrombopénique immunologique primaire et sur la base de données rétrospectives.

- **Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)** : En cas de **corticorésistance primaire** ou **cortico-dépendance de haut niveau**, le rituximab (un PTT avait été accordé dans l'AHAI cortico-résistante et en rechute après splénectomie), la splénectomie ou des immunosuppresseurs (MMF, azathioprine) peuvent être proposés.

- Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-Ac spécifiques anti-SRP et anti-JO1

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **RBU AFSSAPS 15/12/2008**

**Pertinence scientifique :**

Les myopathies inflammatoires à auto-anticorps spécifiques sont des maladies rares ayant une prévalence de 4 cas pour 100 000. La corticothérapie est le traitement de première intention. En cas de résistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de cortico-dépendance, différents immunosuppresseurs ont été proposés. **Les données bibliographiques reposent sur de petites séries avec au total 14 sujets traités** pour des myosites réfractaires. Tous les patients ont répondu au traitement avec amélioration de la force motrice.

*Arlet et al, 2006 ; Chiappetta et al, 2005 ; Levine et al ; 2005 ; Gottenberg et al 2005 ; Lambotte et al, 2005.*

- Neuropathies démyélinisantes périphériques associées à une para-protéine de type IgM anti-MAG.

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **RBU AFSSAPS 15/02/2008**

**Pertinence scientifique :**

► **Revue Cochrane 2016** (Lunn and Nobile-Orazio 2016) : méta-analyse incluant 2 essais ayant évalué l'efficacité et la tolérance de rituximab dans cette indication (n = 80). **Un bénéfice a été observé sur l'amélioration de l'échelle d'handicap (INCAT)** (RR = 3,51% ; IC95% [1,30 ; 9,45] ; n = 73) et de l'impression générale des participants (RR = 1,86 ; IC95% [1,27 ; 2,71] ; n = 70). Effets indésirable peu fréquent et mineurs. Des essais cliniques portant sur une durée suffisante (12 mois) et suivant une

méthodologie correcte (nombre de patients, randomisation, échelle de mesure...) sont encore nécessaires.

- Myosites à inclusions

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU AFSSAPS 15/02/2008

**Pertinence scientifique :**

Les myosites à inclusions sont les myopathies inflammatoires les plus fréquentes au-delà de 50 ans. Elles sont résistantes à la corticothérapie et ne répondent que rarement aux immunosuppresseurs.

**Pas de données bibliographiques dans la littérature scientifique en 2008.**

- Myasthénies auto-immunes

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

► PNDS « Myasthénie auto-immune » (07/2015).

La myasthénie est une maladie de la jonction neuromusculaire de type auto-immun. Les données sur l'utilisation du rituximab dans les myasthénies réfractaires étaient insuffisantes en 2008 pour conclure. Depuis, d'autres études ont été publiées dont une méta-analyse en 2014.

► Myasthénies sévère résistante au traitement conventionnel : Mabthera = Traitement de 2<sup>nd</sup>e intention, prescription encadrée par un centre de référence dans la pathologie neuromusculaire (Cf.p.36, *PNDS de 07/2015*).

► PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes » (09/2022).

*Gajra et al, 2004 ; Takagi et al, 2005 ; Wylam et al, 2003, Iorio and al, 2014*

- Encéphalite à anticorps anti-NMDAr en cas de forme sévère ou d'aggravation secondaire

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**

**Pertinence scientifique :**

► PNDS « Encéphalites à anticorps anti-NMDAr » (12/2021).

- Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec des manifestations systémiques

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Pas de proposition de RTU (ANSM 2012 / avis Commission d'AMM du 25/10/2012).**

**Pertinence scientifique :**

► PNDS « maladie (ou syndrome) de Sjögren » (03/2022).

► 4 études randomisées en double aveugle ont été publiées (n=197) avec du rituximab (1g à J1 et J15) dont l'étude TEARS : pas de réponse statistiquement significative (score EVA fatigue et sécheresse buccale ; volume de sécrétion salivaire à S12, effets indésirables), diminution significative du facteur rhumatoïde.

► **L'essai TEARS (Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren Syndrome)** a été conçu pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans le pSS. Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé sous placebo, réalisé en parallèle et en double aveugle, dans un rapport 1:1. Il a été mené entre Mars 2008 et janvier 2011 dans 14 centres universitaires français. 120 patients ont été inclus, dont 67 avec atteinte systémique. **Au vu des résultats de cette étude, un traitement par rituximab ne semble pas indiqué dans le pSS récent ou associé à des manifestations systémiques.** Néanmoins, une telle thérapeutique agit rapidement sur la fatigue et, de façon plus retardée, sur la sécheresse caractéristique de cette affection. La tolérance d'ensemble a été satisfaisante en dehors de la survenue de réactions précoces post perfusion sous rituximab. (Devauchelle 2014) *Devauchelle 2014, Seror, 2007 ; Pijpe, 2005 ; Gottenberg, 2005 ; Voulgarelis, 2004 ; Etude TEARS (ACR 2012).*

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immune

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ **Oui**



**Pertinence scientifique :**

► PNDS « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes » (09/2022).

• Traitement **curatif** du rejet de **greffe cardiaque**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

Le rejet humoral en transplantation cardiaque est une pathologie rare, qui touche moins de 50 patients en France chaque année. La littérature concernant l'utilisation du rituximab repose sur 4 publications de cas : Le niveau de preuve du rituximab dans le traitement curatif du rejet de greffe cardiaque est faible. Compte tenu du degré d'extrême urgence de la situation, la prescription de rituximab ne peut être formellement exclue en sauvetage d'un rejet humoral en association aux immunoglobulines IV et/ou aux échanges plasmatiques. **Cette situation est exceptionnelle et doit être justifiée dans le dossier du patient.**

*Garrett et al, 2002, 2005 ; Aranda et al, 2002 ; Baran et al, 2004.*

• Traitement **préventif** du rejet de **greffe cardiaque**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

Aucune étude randomisée n'a évalué l'effet du rituximab chez le patient hyper immunisé ou immunisé en vue d'une transplantation cardiaque, bien que ce type d'étude soit possible et envisageable (n=1). Néanmoins, en pratique, le rituximab est actuellement utilisé dans le protocole de désimmunisation anti-HLA en pré-transplantation après échec des immunoglobulines à haute dose. Cette prise en charge doit se justifier au cas par cas dans le dossier médical du patient.

*Bucin et al, 2006.*

• Traitement **préventif** du rejet de greffe **rénale**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

► En 2015, une étude randomisée en double aveugle contre placebo publiée dans l'American Journal of Transplantation montre qu'une dose unique de rituximab en induction ne réduit pas l'incidence des rejets aigus après greffe rénale mais pourrait être bénéfique pour les patients à haut risque immunologique. Les auteurs concluent qu'il reste à mener avec le rituximab une étude spécifique d'une population de patients à haut risque immunologiquement en association ou en comparaison avec d'autres agents d'induction comme le basiliximab ou les immunoglobulines anti-thymocytes.

► En 2008, l'AFSSAPS indiquait qu'il semblait difficile de recommander l'utilisation du rituximab en dehors d'un essai ou d'un protocole.

*Vieira et al, 2004 (phase 1); Van den hoghen and al, 2015*

• Traitement **curatif** du rejet de greffe **rénale**

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

► Une étude pilote a été publiée en 2015 : 21 patients avec une glomérulopathie sévère, due à rejet chronique du greffon médié par des anticorps, ont reçu quatre doses d'immunoglobulines intraveineuses et deux doses de rituximab (groupe IgIV/RTX). Ils ont été rétrospectivement comparés à un groupe témoin non traité de 10 patients. A 24 mois post-biopsie, la survie du greffon était semblable dans les 2 groupes et le nombre moyen d'événements indésirables par patient était plus élevé dans le groupe IgIV/RTX que dans le groupe témoin.

► **La littérature en 2008 faisait état de 2 cas anecdotiques rapportés et d'une petite étude rétrospective de cohorte chez 27 patients.** Ces 3 publications posent le même problème de la définition du rejet aigu

vasculaire résistant au traitement classique associant corticoïdes, ATG (Anti-Thymocytes Globulin) ou OKT3 (muromonab-CD3)  
*Becker et al, 2004 ; Alausa et al, 2005 ; Lehnhardt et al, 2006 ; Bachelet et al, 2015*

- Traitement du rejet de greffe hépatique

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL**

■ RBU AFSSAPS 15/12/2008

**Pertinence scientifique :**

Aucune étude publiée en 2008 dans cette situation.

**Références**

- Agathocleous A, et al Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with the recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2010;151(4):346-53.
- Aggarwal, Rohit, Andriy Bandos, Ann M. Reed, Dana P. Ascherman, Richard J. Barohn, Brian M. Feldman, Frederick W. Miller, et al. 2014. "Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis." *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (3): 740–49. <https://doi.org/10.1002/art.38270>.
- Aggarwal, A., Grewal, R., Green, R. J., Boggio, L., Green, D., Weksler, B. B., Wiestner, A., and Schechter, G. P. (2005). Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm doi:10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x. *Haemophilia* 11, 13-19.
- Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, Schechter GP. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol.* 2004 Oct;77(2):171-6.
- Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1772-9.
- Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, Zuiderweg R, Medipalli R, Hariharan S. Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant.* 2005 Feb;19(1):137-40.
- Alvarado Y, Yao X, Jumper C, Hardwicke F, D'Cunha N, Cobos E. Acquired hemophilia: a case report of 2 patients with acquired factor VIII inhibitor treated with rituximab plus a short course of steroid and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007 Oct;13(4):443-8.
- Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, Lottenberg R, Schofield RS, Pauly DF, Miles M, Hill JA, Sleasman JW, Skoda-Smith S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation.* 2002 Mar 27;73(6):907-10.
- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Bth M, Nolle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul ;65(7):853-8.
- Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, Bloch-Queyrat C, Goulvestre C, Heshmati F, Atassi M, Guillevin L, Herson S, Benveniste O, Mouthon L. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord.* 2006 May;16(5):334-6.
- Baran DA, Lubitz S, Alvi S, Fallon JT, Kaplan S, Galin I, Correa R, Courtney MC, Chan M, Spielvogel D, Lansman SL, Gass AL. Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab. *Transplant Proc.* 2004 Dec; 36(10):3164-6.
- Barnett B, Kruse-Jarres R, Leissing CA. Current management of acquired factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol.* 2008hemphilie;15(5):451-5.
- Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004 Jun; 4(6):996-1001.

- Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al, Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2639-42.
- Berkani, Nicolas, Pascal Joly, Marie-Laure Golinski, Natacha Colliou, Annick Lim, Anis Larbi, Gaetan Riou, et al. "B-Cell Depletion Induces a Shift in Self Antigen Specific B-Cell Repertoire and Cytokine Pattern in Patients with Bullous Pemphigoid." *Scientific Reports* 9, no. 1 (05 2019): 3525. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40203-7>.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammam FV, Tjonnfjord GE. Rituximab for primary cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2925-8.
- Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfrikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2157-60.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncology*. 2006
- Brændstrup, P., Bjerrum, O. W., Nielsen, O. J., Jensen, B. A., Clausen, N. T., Hansen, P. B., Andersen, I., Schmidt, K., Andersen, T. M., Peterslund, N. A., et al. (2005). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology* 78, 275-280.
- Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients, *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S23-7.
- Brown JR, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):741-8.
- Bucin D, Johansson S, Lindberg LO. Heart transplantation across antibodies against human leukocyte antigen and ABO-post-transplant follow-up of donor reactive antibodies. *Xenotransplantation* 2006 Mar; 13(2):101-4.
- Buske C, D. M., Eimermacher H, et al. (2004). "Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) results in significantly superior response rates and time to treatment failure in first line treatment of patients with lymphoplasmacytoid/ic immunocytoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group." [abstract]. *Blood*.(104: 162a. Abstract 162).
- 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;23(1):153-61.
- Byrd, J. C., Peterson, B. L., Morrison, V. A., Park, K., Jacobson, R., Hoke, E., Vardiman, J. W., Rai, K., Schiffer, C. A., and Larson, R. A. (2003). Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 101, 6-14.
- Byrd, J. C., Rai, K., Peterson, B. L. et al, (2005). Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011, *Blood* 105, 49-53.
- Cataland SR, Wu HM. Targeting the inhibitor of ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Mar;8(4):437-44
- Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May 11.
- Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B. et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody associated necrotizing vasculitidis. *Presse Med* 2013; 42:1317-30

- Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, et al. 2016. "Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study." *The Lancet. Oncology* 17 (2): 200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).
- Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, Söhngen D. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* 2002 Oct;71(2):105-8.
- Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol.* 2010 Oct;89(10):1029-33.
- Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2005 Oct; 11(5):264-6.
- Choquet, S., Herbrecht, R., and Socié, G. (2002). Efficacy and safety of rituximab in B-cell post transplantation lymphoproliferative disorders (B-PTLD): preliminary results of a multicenter, open label, phase II trial (M39037 TRIAL). *Blood* 100, 467a.
- Claviez A, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive Bcellprecursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2006;91(2):272-3.
- Cohen SB. Updates from B Cell Trials: Efficacy. *Journal of Rheumatology - Supplement* 2006;77:12-7
- Choquet, S., V. Leblond, et al. (2006). "Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 1: 113-6
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, et al. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (4): 235-242.
- Coiffier, B. (2002). Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 29, 18-22.
- Coiffier, B., Haioun, C., and Ketterer, N. (1998). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter Phase II study. *Blood* 92, 1927.
- Colombat, P., Salles, G., and Brousse, N. (2001). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 97, 101.
- Conconi, A., Martinelli, G., Thieblemont, C. et al. (2003). Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 102, 2741-2745. Epub 2003 Jul 2743.
- Cooper, N., Stasi, R., Cunningham-Rundles, S. et al, (2004). The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura, *British Journal of Haematology* 125, 232-239.
- Corbacioglu S, et al. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(4):327-9
- Cutler, C., Miklos, D., Kim, H. T. et al. (2006). Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 108, 756-762.
- Cvetkovic, R., and Perry, C. (2006). Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 66, 791-820.
- Czuczman, M., Grillo-Lopez, A., and White, C. (1999). Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17, 268.
- Aggarwal, Rohit, Andriy Bandos, Ann M. Reed, Dana P. Ascherman, Richard J. Barohn, Brian M. Feldman, Frederick W. Miller, et al. 2014. "Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis." *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (3): 740–49. <https://doi.org/10.1002/art.38270>.
- Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, et al. 2016. "Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab

- Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study.” *The Lancet. Oncology* 17 (2): 200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).
- Dimopoulos, Meletios A., Alessandra Tedeschi, Judith Trotman, Ramón García-Sanz, David Macdonald, Veronique Leblond, Beatrice Mahe, et al. 2018. “Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström’s Macroglobulinemia.” *The New England Journal of Medicine* 378 (25): 2399–2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>.
- Leonard, John P., Marek Trneny, Koji Izutsu, Nathan H. Fowler, Xiaonan Hong, Jun Zhu, Huilai Zhang, et al. 2019. “AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (14): 1188–99. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
- Liu, Anthony Pak-yin, and Daniel KL Cheuk. 2021. “Disease- modifying Treatments for Primary Autoimmune Haemolytic Anaemia.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012493.pub2>.
- Lunn, Michael Pt, and Eduardo Nobile-Orazio. 2016. “Immunotherapy for IgM Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Paraprotein-Associated Peripheral Neuropathies.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (October): CD002827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>.
- Seymour, John F., Thomas J. Kipps, Barbara Eichhorst, Peter Hillmen, James D’Rozario, Sarit Assouline, Carolyn Owen, et al. 2018. “Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.” *The New England Journal of Medicine* 378 (12): 1107–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>.
- Davies A, Merli F et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 343-52. (B022334)
- Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Pers JO, Jamin C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Cochener B, Quintin-Roué I, Renaudineau Y, Youinou P, Saraux A. Rituximab (anti-CD20) in the treatment of primary Sjögren’s syndrome (PSS): results of an open label study (PHRC Brest 2003).
- Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Jamin C, Renaudineau Y, Roué IQ, Cochener B, Youinou P, Saraux A. Improvement of Sjögren’s syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007 Mar 15;57(2):310-7.
- Devauchelle-Pensec V et coll. : Treatment of Primary Sjogren Syndrome with Rituximab. A randomized trial.- *Ann Intern Med.*, 2014; 160: 233-242.
- De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G (2002). Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 46 (8): 2029-2033.
- 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 Oct20;27(30):5023-30.
- De Vries MJ, et al. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-hodgkin’s lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2004;125:405-417.
- Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1; 25 (22): 3344-9
- Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström’s macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002 May 1;20 (9): 2327-33
- Aggarwal, Rohit, Andriy Bandos, Ann M. Reed, Dana P. Ascherman, Richard J. Barohn, Brian M. Feldman, Frederick W. Miller, et al. 2014. “Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis.” *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (3): 740–49. <https://doi.org/10.1002/art.38270>.
- Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, et al. 2016. “Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic

- Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study.” *The Lancet. Oncology* 17 (2): 200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).
- Dimopoulos, Meletios A., Alessandra Tedeschi, Judith Trotman, Ramón García-Sanz, David Macdonald, Veronique Leblond, Beatrice Mahe, et al. 2018. “Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström’s Macroglobulinemia.” *The New England Journal of Medicine* 378 (25): 2399–2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>.
- Leonard, John P., Marek Trneny, Koji Izutsu, Nathan H. Fowler, Xiaonan Hong, Jun Zhu, Huilai Zhang, et al. 2019. “AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (14): 1188–99. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
- “Les\_maladies\_du\_spectre\_de\_la\_neuromyelite\_optique\_-\_pnds.Pdf.” n.d. Accessed April 28, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les\\_maladies\\_du\\_spectre\\_de\\_la\\_neuromyelite\\_optique\\_-\\_pnds.pdf#%5B%7B%22num%22%3A64%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C68%2C401%2C0%5D](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf#%5B%7B%22num%22%3A64%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C68%2C401%2C0%5D).
- Liu, Anthony Pak-yin, and Daniel KL Cheuk. 2021. “Disease- modifying Treatments for Primary Autoimmune Haemolytic Anaemia.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012493.pub2>.
- Lunn, Michael Pt, and Eduardo Nobile-Orazio. 2016. “Immunotherapy for IgM Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Paraprotein-Associated Peripheral Neuropathies.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (October): CD002827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>.
- Seymour, John F., Thomas J. Kipps, Barbara Eichhorst, Peter Hillmen, James D’Rozario, Sarit Assouline, Carolyn Owen, et al. 2018. “Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.” *The New England Journal of Medicine* 378 (12): 1107–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>.
- Dreyling M, et al. (2005). Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* Apr 1; 105 (7):2677-84
- Dupuy A, Viguier M, Bedane C, Cordoliani F, Blaise S, Aucouturier F, Bonnetblanc JM, Morel P, Dubertret L, Bachelez H. Arch Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Dermatol.*2004 Jan;140(1):91-6.
- EBPG, e.g.o.r.t. (2002). IV.6.1 Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) : prevention and treatment,10.1093/ndt/17.suppl\_4.31-b. *Nephrol Dial Transplant* 17, 31-b-
- EBPG (2002). "European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems)." *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 4: 55-8.
- Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report. *Pediatr Nephrol.* 2005 Jun;20(6):811-3.
- Ekstrand, B. C., Lucas, J. B., Horwitz, S. M., Fan, Z., Breslin, S., Hoppe, R. T., Natkunam, Y., Bartlett, N. L., and Horning, S. J. (2003). Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 101, 4285-4289.
- Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol.* 2009 Oct;83(4):365-72.
- Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA et al, (2006). Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 6, 569-576.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. 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 May;54(5):1390-400.
- Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology.* 2004 Sep 14;63(5):901-3.
- Eriksson P. : *J Intern Med.* Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. 2005 Jun; 257(6):540-8.
- Eve HE, Linch D, Qian W, Ross M, Seymour JF, Smith P, Stevens L, Rule SA, Toxicity of fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab as initial therapy for patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a randomised phase II study, *Leuk Lymphoma*, 2009 Feb;50(2):211-5.
- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, Rieger M, Scheiflinger F, Poullin P, Deroure B, Delarue R, Lesavre P, Vanhille P, Hermine O, Remuzzi G, Grünfeld JPEfficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 2005 Sep 15;106(6):1932-7
- Favas C, Isenberg DA. B-cell-depletion therapy in SLE--what are the current prospects for its acceptance? *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Dec;5(12):711-6.
- Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M.D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007 Dec; 8 Suppl: S57-62
- Feugier, P., Van Hoof, A., Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Ferme, C., Christian, B., Lepage, E., Tilly, H., Morschhauser, F., *et al.* (2005). Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*23, 4117-4126.
- Field JJ, Fenske TS, Blinder MA. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy. *Haemophilia.* 2007 Jan;13(1):46-50.
- Foran, J., Rohatiner, A., and Cunningham, D. (2000). European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18, 317.
- Forstpointner, R., Unterhalt, M., Dreyling, M., Bock, H.-P., Repp, R., Wandt, H., Pott, C., Seymour, J. F., Metzner, B., Hanel, A., *et al.* (2006). 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 relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood*, blood-2006-2004-016725
- Forstpointner, R., M. Dreyling, et al. (2004). "The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group." *Blood* 104(10): 3064-71.
- Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock H-P, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour J-F, Metzner B, Hanel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W. 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 Relapsed and Refractory Follicular and Mantle Cell Lymphomas – Results of a Prospective Randomized Study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006;108:4003-4008
- Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Jul;63(1):47-52. Epub 2007 Jan 19.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008 Jul 15;112(2):250-5. Epub 2008 May 7.
- Franchini M, Mengoli C, Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zaffanello M, Cruciani M. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia.* 2008 Sep;14(5):903-12. Epub 2008 Jul 28.

- Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 89:430–436, 2014. VC 2014 Wiley Periodicals, Inc.
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P et al, First-Line Rituximab Efficacy and Safety in Patients with Acquired Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Experiencing a Non Optimal Response to Therapeutic Plasma Exchange: Results of a Prospective Multicenter Phase 2 Study From the French Reference Center for the Management of Thrombotic Microangiopathies. *Oral and Poster Abstracts.*
- Furie R, Looney R. J, Rovin B., Latinis KM., Appel G., Sanchez-Guerrero J, Fervenza, F.C. Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis (LN): Results From the Randomized, Double- Blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis & Rheumatism*, Volume 60, October 2009 Abstract. Supplement The 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia October 16-21, 2009. 25.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al, Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):997-1007.
- Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J hematol.* 2004 Oct; 77(2)196-7.
- García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega RO et al, Rituximab and lupus: good in real life, bad in controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1281-2. Comment on the article by Lu et al.
- Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz Met al, Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010 Feb;19(2):213-9.
- Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L et al, Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long term follow-up analysis. *The Mexican Hematology Study Group. Ann Hematol.*2007 Dec;86(12):871-877.
- Garnier, J., Stevenson, G., Blanc-Brunat, N., Touraine, J., Milpied, N., Leblond, V., and Blay, J. (2002). Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res* 159., 113-122
- Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):1240-2.
- Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Hellsley B; Groshart K. treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J heart Lung Transplant.* 2005 Sep; 24(9):1337-42.
- Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(2):149-69. Epub 2008 Mar 3.
- Geisler CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008 Oct1;112(7):2687-93.
- Gertz MA, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma.* 2004 Oct; 45 (10): 2047-55.
- Giagounidis, A. A. N., Anhof, J., Schneider, P., Germing, U., Sohngen, D., Quabeck, K., and Aul, C. (2002). Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *European Journal of Haematology* 69, 95-100.
- Ghielmini, M. Schmitz, S. F. Cogliatti, S. B. Pichert, G. Hummerjohann, J. Waltzer, U. Fey, M. F. Betticher, D. C. Martinelli, G. Peccatori, F. Hess, U. Zucca, E. Stupp, R. Kovacsovics, T. Helg, C. Lohri, A. Bargetzi, M. Vorobiof, D. Cerny, T (2004). Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 103, 4416-23.
- Ghielmini, M., S. F. Schmitz, et al. (2000). "The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)." *Ann Oncol* 11 Suppl 1: 123-6.
- Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010;85(9):670-4.
- Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed and refractory Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1422-8.



- Gisselbrecht C, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 27:15s,2009(suppl;abstr 8509) ASCO 2009.
- Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER, Lagoo AS, Dunphy CH, Moore JO, Rizzieri DA, Tepperberg JH, Papenhausen P, Buckley PJ (2003). Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 27 (6): 818-827.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun; 64(6):913-20
- Gressin R, et al. Evaluation of the (R)VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica*. 2010;95(8):1350-7
- Griffin TC, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group.
- de Groot K, Harper L, Jayne D RW. et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis, *Ann Intern Med* 2009;150 :670-80.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ;371:1771-80.
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort, *Medicine (Baltimore)* 2011 ;90:19-27.
- Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques, *Presse Med* 2012; 41: 986–95.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al, and French Vasculitis Study Group (FVSG), Rituximab Versus Azathioprine for Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis, *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(10):720 Abst 1652.
- Guillevin L, Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla E, Hamidou M, Harlé JR, Karras A, Lega JC, Le Quellec A, Mahr AD, Mouthon L, Papo T, Puéchal X, Pugnet G, Samson M, Sibilia J, Terrier B, Vanderghenst F; for the FVSG. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med*. 2013 Oct 1. pii: S0755-4982(13)00683-0. doi: 10.1016/j.lpm.2013.08.003. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095054?dopt=Abstract>
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Daugas E, Gobert P, Hamidou M, Carron PL, Quemeneur T, Decaux O, Ducret M, Khouatra C, Mouthon L. Essai prospectif comparant rituximab et azathioprine dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA : résultats de l'étude Mainritsan. Groupe français d'étude des vascularites. Doi : 10.1016/j.nephro.2013.07.181
- Gupta, N., Kavuru, S., Patel, D., Janson, D., Driscoll, N., Ahmed, S., and Rai, K. (2002). Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 16, :2092-2095.
- Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 May-Jun;28(3):385-91.
- Habermann, T. M., Weller, E. A., Morrison, V. A., Gascoyne, R. D., Cassileth, P. A., Cohn, J. B., Dakhil, S. R., Woda, B., Fisher, R. I., Peterson, B. A., and Horning, S. J. (2006). Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, JCO.2005.2005.1003.
- Hainsworth, J. D., Litchy, S., Barton, J. H., Houston, G. A., Hermann, R. C., Bradof, J. E., and Greco, F. A. (2003). Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic

- lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 21, 1746-1751.
- Hainsworth, J. D., H. A. Burris, 3rd, et al. (2000). "Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma." *Blood* 95(10): 3052-6.
- Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2010; 376: 1164-1174.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
- HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Novembre 2007.
- Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost.* 2007 Feb;97(2):228-33
- Herold, M., Dolken, G., Fiedler, F., Franke, A., Freund, M., Helbig, W., and Pasold, R. (2003). Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol* 82, 77-79. Epub 2003 Feb 2005.
- Hiddemann, W., Buske, C., Dreyling, M., Weigert, O., Lenz, G., Forstpointner, R., Nickenig, C., and Unterhalt, M. (2005a). Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. *J Clin Oncol* 23, 6394-6399.
- Hiddemann, W., Dreyling, M., and Unterhalt, M. (2003). Rituximab plus chemotherapy in follicular and mantle cell lymphomas. *Semin Oncol* 30, 16-20.
- Hiddemann, W., Kneba, M., Dreyling, M., Schmitz, N., Lengfelder, E., Schmits, R., Reiser, M., Metzner, B., Harder, H., Hegewisch-Becker, S., et al. (2005b). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106, 3725-3732. Epub 2005 Aug 3725.
- Hillmen, P. (2004). "Advancing therapy for chronic lymphocytic leukemia--the role of rituximab." *Semin Oncol* 31(1 Suppl 2): 22-6
- Hochster, H. and R. D. G. Edie Weller, Teresa S. Ryan, Thomas M. (2005). "Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma (FL): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B." *ASH 2005 Oral Session Abstract No: 349.*
- Howard, O., Gribben, J., and Neuberg, D. (2002). Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 20, 1288.
- Huhn, D., von Schilling, C., and Wilhelm, M. (2001). Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 98, 1326.
- Iario R., Damato V., Alboini P.E., Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis *J Neurol* publié en ligne en octobre 2014
- Jain, A., Marcos, A, Pokharna, R., Shapiro, R., Fontes, P., Marsh, W., Mohanka, R., and Fung, J. (2005). Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 80, 1692-1698.
- Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher.* 2008;23(5):151-6
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013 ; 65: 1-11
- Jetsrisuparb A, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):223-6.

- Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, Gougeon ML, Bedane C, Muller R, Dreno B, Doutre MS, Delaporte E, Pauwels C, Franck N, Caux F, Picard C, Tancrede-Bohin E, bernard P, Tron F, Hertl M, Musette P. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):545-52.
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood.* 2005;106:1538-1543.
- Karras A, Guiard E, Lévi C et al. Granulomatoses avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med* 2012;41:1014-23.
- Khafan-Dabaja MA, Fahed R, Hussein M, Santos ES. Evolving role of monoclonal antibodies in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007 Nov; 16(11): 1799-815
- Keating MJ, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20; 23(18):4079-88
- Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FG, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 15; 173(2):180-7.
- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan; 52(1):262-8.
- Kewalramani, T., A. D. Zelenetz, et al. (2004). "Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma." *Blood* 103(10): 3684-8.
- Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1369-70.
- Lan LAN, Fei HAN, Jiang-hua CHEN Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis - *Biomed & Biotechnol* 2012 13(9):731-744
- Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, *Rheumatology* 2007;46:1615-16
- Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus.* 2010;19(6):765-70.
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2673-7.
- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Dec;44(12):1542-5.
- Leandro, M., Edwards, J., and Cambridge, G. (2002). An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46, 2673.
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G (2002a). Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 61 (10): 883-888.
- Lehnhardt A, Mengel M, Pape L, Ehrich JH, Offner G, Strehlau J. Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6(4):847-51.
- Lenz, G., Dreyling, M., Hoster, E., Wörmann, B., Dührsen, U., Metzner, B., Eimernacher, H., Neubauer, A., Wandt, H., Steinhauer H et al. (2005). 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). *Journal of Clinical Oncology* 23, 1984-1992.
- Leonard, John P., Marek Trneny, Koji Izutsu, Nathan H. Fowler, Xiaonan Hong, Jun Zhu, Huilai Zhang, et al. 2019. "AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus

- Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (14): 1188–99. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
- Lunn, Michael Pt, and Eduardo Nobile-Orazio. 2016. “Immunotherapy for IgM Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Paraprotein-Associated Peripheral Neuropathies.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (October): CD002827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>.
- Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis : an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):601-7
- Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? *Curr Opin Rheumatol.* 2010 May;22(3):252-6.
- Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2009 Jul;84(7):418-21.
- Liptrott S, Cambon N, Berthillon N, Mendoza M and Smith R. Minimization of administration route errors with subcutaneous rituximab. *J Oncol Pharm Pract* published online 17 October 2014. <http://opp.sagepub.com/content/early/2014/10/17/1078155214556010>
- Looney RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus: an update on clinical trial data.*Drugs.* 2010 Mar 26;70(5):529-40.
- Looney RJ, Anolik J, Sanz I. A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE. *Mod Rheumatol.* 2010 Feb;20(1):1-10.
- Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloan JA, Rosenblatt J, Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2580-9.
- Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD007356
- Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr 15;61(4):482-7.
- Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD002827. DOI: 10.1002/14651858.CD002827.pub4.
- Lunn, Michael Pt, and Eduardo Nobile-Orazio. 2016. “Immunotherapy for IgM Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Paraprotein-Associated Peripheral Neuropathies.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (October): CD002827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>.
- Machado P, Raya JM, Martín T, Morabito L, Brito ML, Rodríguez-Martín JM. Successful response to rituximab in two cases of acquired haemophilia refractory to standard-therapy. *Int J Hematol.* 2008 Jun;87(5):545-9. Epub 2008 Apr 15.
- Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis:an update on indications and results. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:261-6.
- Marcus, R., Imrie, K., Belch, A., Cunningham, D., Flores, E., Catalano, J., Solal-Celigny, P., Offner, F., Walewski, J., Raposo, J., *et al.* (2005). CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105, 1417-1423. Epub 2004 Oct 1419.
- Manfredi R, Tadolini M, Fortunato L, Calza L, Marinacci G, Chiodo F. Rituximab alone proves effective in the treatment of refractory, severe stage III AIDS-related non-Hodgkin’s paediatric lymphoma. *AIDS.*2003;17:2146-2148.
- Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, Tullus K. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3168-74.
- Martinelli, G., Laszlo, D., Ferreri, A. J. M., Pruneri, G., Ponzoni, M., Conconi, A., Crosta, C., Pedrinis, E., Bertoni, F., Calabrese, L., and Zucca, E. (2005). Clinical Activity of Rituximab in Gastric Marginal Zone Non-Hodgkin’s Lymphoma Resistant to or Not Eligible for Anti-Helicobacter Pylori Therapy. *J Clin Oncol* 23, 1979-1983.
- Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. : treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology.* 2007;214(4):310-8.

- McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A., and Link, B. (1998). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16, 2825.
- Meinhardt A, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3115-21.
- Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, Rémy P, Zarrouk V, Pillebout E, Jacquot C, Boffa JJ, Karras A, Masse V, Lesavre P, Elie C, Brocheriou I, Knebelmann B, Noël LH, Fakhouri F. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):579-87.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33.
- Millet A, Decaux O, Bareau B, Guillet B, Cazalets C, Perlat A, Jego P, Grosbois B. Efficiency of rituximab in acquired hemophilia: report of two cases and review of literature. *Rev Med Interne*. 2007 Dec;28(12):862-5. Epub 2007 Jul 25.
- Milpied, N., Vasseur, B., and Parquet, N. (2000). Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 11, s113.
- Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, Soler MJ. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5.
- Motto DG, Williams JA, Boxer LA (2002). Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia. *Isr Med Assoc J* 4 (11): 1006-1008.=
- Mukhtyar C, Guillevin L. Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–7.
- Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):707-16.
- Narang, M., Penner, J. A., and Williams, D. (2003). Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: Responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *American Journal of Hematology* 74, 263-267.
- Narat, S., Gandla, J., Hoffbrand, A., Hughes, R., and Mehta, A. (2005). Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 90, 1273-1274.
- Neunert Cindy, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowther. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011 117: 4190-4207. Prepublished online February 16, 2011; doi:10.1182/blood-2010-08-302984
- Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):810-3.
- Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, Ashihara E, Inaba T, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S, Shimazaki C. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2006 Jan;20(1):172-3
- Oliveira B, Arkfeld DG, Weitz IC, Shinada S, Ehresmann G. Successful rituximab therapy of acquired factor VIII inhibitor in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Apr;13(2):89-91.
- Pagnoux C Mahr A, Hamidou MA. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803
- Pakakasama S, et al. Treatment of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem-cell transplantation with hydroxyurea and cytotoxic T-cell lymphocytes. *Transplantation*. 2004;78(5):755-7.
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, Lightstone L, Cairns T. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3717-23.
- Perz J, Topaly J, Fruehauf S, Hensel M, Ho AD. Level of CD 20-expression and efficacy of rituximab treatment in patients with resistant or relapsing B-cell prolymphocytic leukemia and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002 Jan;43(1):149-51.

- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep; 52(9):2740-50.
- Plosker GL, Figgitt DP (2003). Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 63 (8): 803-843.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):357-9.
- Oertel, S., Zeidler, K., and Grefer, J. (2002). Monotherapy with the anti-CD20 antibody rituximab (Ritux) in patients with post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): results of a multicentre phase II study. *Blood* 100, 573a.
- Quartier, P., Brethon, B., Philippet, P., Landman-Parker, J., Le Deist, F. s. c. o., and Fischer, A. (2001). Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *The Lancet* 358, 1511-1513.
- Plosker, G. L. and D. P. Figgitt (2003). "Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia." *Drugs* 63(8): 803-43.
- Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, Marchi GD, Fabris M, Ferraccioli G, Vita SD. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan 17.
- Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, Bertolaccini L, Khamashta MA Rituximab Therapy in Lupus Nephritis: Current Clinical Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr 24.
- Ratanatharathorn V, Carson E, Reynolds C, Ayash LJ, Levine J, Yanik G, Silver SM, Ferrara JL, Uberti JP. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody treatment of refractory immune-mediated thrombocytopenia in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med.* 2000 Aug 15;133(4):275-9.
- Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, Ferrara JL, Uberti JP. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003 Aug;9(8):505-11.
- Reddy, P. S., Deauna-Limayo, D., Cook, J. D., Ganguly, S. S., Blecke, C., Bodensteiner, D. C., Skikne, B. S., and Sahud, M. A. (2005). Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology* V84, 232-235.
- Rehwald, U., Schulz, H., Reiser, M., Sieber, M., Staak, J. O., Morschhauser, F., Driessen, C., Rudiger, T., Muller-Hermelink, K., Diehl, V., and Engert, A. (2003). Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 101, 420-424.
- Rey J, Charbonnier A, Schiano de Colella JM, et al. Intensive chemotherapy with rituximab is safe and effective in AIDS non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS.* 2003;17:2006-2007.
- Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus.* 2009 Jan;18(1):67-73.
- Ribera JM, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008 Feb;140(4):411-9.
- Robak T. Recent progress in the management of chronic lymphocytic leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2007 Dec; 33(8): 710-28.
- Robak et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (10): 1756-1765.
- Robinson KS, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Sep20;26(27):4473-9.

- Rocatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, Cavallo R, Alpa M, Costanzo P, Giachino O, Mazzucco G, Sena LM. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Dec; 19(12):3054-61.
- Romaguera, J. E., Fayad, L., Rodriguez, M. A., Broglio, K. R., Hagemester, F. B., Pro, B., McLaughlin, P., Younes, A., Samaniego F, Goy, A., *et al.* (2005). High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol* 23, 7013-7023. .
- Romaguera JE, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-8.
- Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Wuillemin WA. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 22;137(37-38):518-24.
- Sacchi S, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma. *Cancer*. 2007 Jul 1; 110 (1):121-8
- Sachanas S, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leuk Lymphoma*. 2010 Dec 6
- Salar A, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5210-7.
- Salles G, Seymour JF, Offner F *et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3 randomized controlled trial. *The Lancet* 2010; 377: 42-51.
- Salles GA, Seymour JF, Feugier P *et al.*, Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy, *J Clin Oncol*, 2010, 28 : 15\_Suppl. (Abstr 8004).
- Salles G, Seymour JF, Offner F *et al.*, Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
- Sandoval-Cruz M, Zamudio-Huerta L, López-Colombo A, Cervera R. Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmun Rev*. 2009 Feb;8(4):343-8.
- Sansonno, D., De Re, V., Lauletta, G., Tucci, F. A., Boiocchi, M., and Dammacco, F. (2003). Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 101, 3818-3826.
- Santoro C, Rago A, Biondo F, De Propriis MS, De Vellis A, Guarini A, Pignoloni P, Mazzucconi MG. Efficacy of rituximab treatment in postpartum acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2008 Jan;14(1):147-9. Epub 2007 Oct 22.
- Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4730-5.
- Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, Jensen BA, Pedersen BB, Taaning EB, Klausen TW, Birgens H. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006 Feb;47(2):253-60
- Schubert S, et al. Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant*.2009;13(1):54-62.
- Schulz H, Rehwald U and Reiser M, (2002). Phase-II trial of rituximab in patients with relapsed CD20-positive Hodgkin's lymphoma: an update from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 100, 775a.
- Schulz H, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (review). *The Cochrane Collaboration*. 2008, Issue 3
- Schulz H, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008 jan1;11(1):109-11.

- Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS- Br J Haematol. 2007 Feb;136(3):451-61.
- Sebire NJ, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder presenting as apparently isolated gastrointestinal lesions in childhood. *Pediatr dev Pathol.* 2005;8(1):88-91
- Sehn, Laurie H., Alex F. Herrera, Christopher R. Flowers, Manali K. Kamdar, Andrew McMillan, Mark Hertzberg, Sarit Assouline, et al. "Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38, no. 2 (10 2020): 155–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172>.
- Serinet MO, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 ;34(4) :389-93
- Seror R, Sorde C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis,* Mar 2007; 66: 351-357.
- Seymour, John F., Thomas J. Kipps, Barbara Eichhorst, Peter Hillmen, James D'Rozario, Sarit Assouline, Carolyn Owen, et al. 2018. "Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 378 (12): 1107–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>.
- Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigiaklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, Moutsopoulos HM. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):501-13.
- Shabbat 2009, et al. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May;52(5):664-6
- Schleinitz N, Poullin P, Camoin L, Veit V, Bernit E, Mazodier K, Lefèvre P, Dignat-George F, Kaplanski G, Durand JM, Harlé
- Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol.* 2004 Mar;124(6):787-95.
- Shimasaki N, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after a cord blood stem cell transplantation presenting with pulmonary nodules. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 ;26(2) :124-7.
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al, Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183.
- Singh JA, Hossain A, Mudano AS et al, Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657.
- Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org>
- Specks U, Merkel PA, Seo P et al, for the RAVE-ITN Research Group, Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
- Spina, M., U. Jaeger, et al. (2005). "Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials." *Blood* 105(5):1891-7.
- Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *AIDS.* 2003;17:137-138.
- Stachnik JM et coll. Rituximab in the treatment of acquired hemophilia. *Ann Pharmacother* 2006; Jun 40(6):1151-7
- Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. (2004). Selective B-cells depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 103 (12): 4424-4428.



- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S (2001). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 98 (4): 952-957.
- Stasi, R., Stipa, E., Forte, V., Meo, P., and Amadori, S. (2002). Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 99, 3872-3873.
- Stasi R, Stipa E, Poeta GD, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Apr 21
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
- Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA *et al.* A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis, *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 912–20.
- Takagi K, Yoshida A, Iwasaki H, Inoue H, Ueda T. Anti-CD20 antibody(Rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2005 Aug; 84(8):548-50.
- Tam CS, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Aug 15; 112 (4):975-80
- Tam CS, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2006 Jun 1, 106(11):2412-20
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E et al ; for the Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French AIR registry. *Arthritis Rheum.* 2010 May 5.
- Thomas, D. A., Faderl, S., O'Brien, S., Bueso-Ramos, C., Cortes, J., Garcia-Manero, G., Giles, F. J., Verstovsek, S., Wierda, W. G., Pierce, S. A., *et al.* (2006). Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106, 1569-1580.
- Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Faderl S, Keating MJ, Giles FJ, Cortes J, Kantarjian HM. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood.* 2003 Dec 1;102(12):3906-11.
- Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res.* 2002;159:149-153.
- Treon SP, Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. *Semin Oncol.* 2000 Dec;27(6 Suppl 12):79-85.
- Treon SP, Agus DB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ, Fisher DC, Emmanouilides C, Richards AI, Clark B, Lucas MS, Schlossman R, Schenkein D, Lin B, Kimby E, Anderson KC, Byrd JC. CD20-Directed Antibody-Mediated Immunotherapy Induces Responses and Facilitates Hematologic Recovery in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Immunother.* 2001 May;24(3):272-279.
- Treon, S. P., M. A. Gertz, et al. (2006). "Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia." *Blood* 107(9): 3442-6.
- Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3830-5.
- Treon SP, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(16):3673-8.
- Tsurusawa M, et al. Favourable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by a short-term ALL-like regimen: a report on the NHL960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(4):734-9.
- Van den Hoogen MWI, Kamburova EG, Baas MC, Steenbergen EJ, Florquin S, M Koenen HJ, Joosten I, Hilbrands LB. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant.* 2015 Feb;15(2):407-16.
- Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M et al, (2006). Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial, *Blood*, 2006, 108 (10) : 3295-3301.

- Van Oers Marinus H.J, Martine Van Glabbeke, Livia Giurgea, Richard Klasa, Robert E. Marcus, Max Wolf, Eva Kimby, Mars van t Veer, Andrej Vranovsky, Harald Holte, Anton Hagenbeek : Rituximab Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Outcome of the EORTC 20981 Phase III Randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (17) : 2853-2858.
- Van't Veer MB, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive cell lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):524-30.
- Vellenga E, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL : a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008 111: 537-543
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):248–255.
- Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1.Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*. 2004 Feb 27;77(4):542-8.
- Vigna-Perez M, Hernando-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, Gonzales-Amaro R. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3):R83
- Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug; 43(8):1050-3.
- Wang, J., Wiley, J. M., Luddy, R., Greenberg, J., Feuerstein, M. A., and Bussel, J. B. (2005). Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment. *The Journal of Pediatrics* 146, 217-221.
- Wang M, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexatecytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2734- 41.
- Wierda W, O'Brien S, Faderl S *et al.* (2006). A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 106, 337-345.
- Wierda W, O'Brien S, Ferrajoli A *et al.* (2003), Improved survival in patients with relapsed - refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with fludarabine,cyclophosphamide, and rituximab (FCR) combination." *Blood* 102 (11): Abstract #373.
- Willems M, Haddad E, Niaudet P *et al* ; French Pediatric-Onset SLE Study Group.Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):623-627.
- Willis H. Navarro and Lawrence D. Kaplan. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006;107.
- Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM *et al* (2005). Rituximab Therapy for Patients With Newly Diagnosed, Advanced-Stage, Follicular Grade I Non-Hodgkin's Lymphoma: A Phase II Trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 23, 1103-1108.
- Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):139-45.
- Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):674-7.
- Younes, A., Romaguera, J., and Frederick Hagemeister, P. M., Maria Alma Rodriguez, Paolo Fiumara, Andre Goy, Sima Jeha, John T. Manning Jr., Dan Jones, Lynne V. Abruzzo, L. Jeffrey Medeiros, (2003). A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer* 98, 310-314.
- Zanella A., Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* | 2014; 99(10)1547-1554

- Zaja, F., De Vita, S., Mazzaro, C., Sacco, S., Damiani, D., De Marchi, G., Michelutti, A., Baccarani, M., Fanin, R., and Ferraccioli, G. (2003a). Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 101, 3827-3834.
- Zaja F, Vianelli N, Sperotto A et al, B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica*, 2003, 88, 538-546.
- Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, Van Lint MT, Fili C, Scimé R, Milone G, Falda M, Vener C, Laszlo D, Alessandrino PE, Narni F, Sica S, Olivieri A, Sperotto A, Bosi A, Bonifazi F, Fanin R; GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(3):273-7.
- Zecca, M., Nobili, B., and Ramenghi, U. (2002). Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 100, 444a.
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi u, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, Jankovic M, Pierani P, De Stefano P, Bonora MR, Locatelli F. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003 May 15 ; 101(10) :3857-61
- Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD011907.
- Zhu K, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with rituximab following unrelated cord blood transplantation: a case report and literature review, *Hematology*, 2005;10(5): 365-70.
- Zuccas E, et al. Chlorambucil plus rituximab produces better event-free survival in comparison with chlorambucil alone in the treatment of MALT lymphoma: 5-year analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomized study. 2010; Oral Session:ASH.