


Référentiel national de bon usage du rituximab

- **Médecine interne**
- **Dermatologie**
- **Immuno-hématologie**

 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : RITUXIMAB	
	NOM COMMERCIAL : MABTHERA®	
Logo HAS	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ROCHE	
	Version : 1 Date : Avril 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : PH

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables Protocoles Temporaires de Traitement

- Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques
- Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques
- Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques
- Pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes
- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée
- Anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante et en rechute après splénectomie
- Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/ mm³) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie

III. Situations non acceptables

Sans objet

RITUXIMAB

Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM : 1000 mg par perfusion I.V., suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle..

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications

cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence,

les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

L'administration de rituximab dans cette situation est temporairement acceptable, après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence (centres des maladies [auto-immunes et systémiques](#), en particulier les centres pour le lupus).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 2 ans,

2. ARGUMENTAIRE

Le niveau de preuve du rituximab dans le lupus érythémateux disséminé (LED) repose sur des études ouvertes à faible effectif, dont le critère de jugement est essentiellement biologique, deux études mises à part.. Plus d'une centaine de patients ont reçu du rituximab dans le cadre d'un lupus actif, sévère et réfractaire aux immunosuppresseurs. Environ 50% des patients avaient une glomérulonéphrite lupique. L'activité du lupus a été évaluée par les scores validés au cours du lupus systémique (SLEDAI, BILAG, SLAM). Même si la population de patients traitée par rituximab était hétérogène, l'activité du lupus a diminué après traitement chez au moins 80% des malades. La tolérance a été bonne avec un suivi qui varie de 3 à 46 mois, mais qui ne dépasse pas le plus souvent 12 mois.

Dans la littérature, la posologie la plus utilisée dans le lupus réfractaire est celle du lymphome non-hodgkinien à 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives. L'extension d'AMM récente du rituximab à la polyarthrite rhumatoïde réfractaire tend à uniformiser à d'autres maladies auto-immunes, notamment au LED réfractaire, la posologie de 1000 mg en intraveineux suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle.

Il est temporairement acceptable d'utiliser le rituximab dans le lupus érythémateux disséminé sévère réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques. Tout patient traité par rituximab pour un LED sévère réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques doit être inclus dans le registre AIR du CRI.

Il est à noter que :

- Une étude randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo à promotion industrielle est en cours aux Etats-Unis dans le LED modéré à sévère depuis mars 2005. L'essai comprend la randomisation des sujets (n=252) en 2 groupes parallèles, un groupe rituximab et un groupe placebo, en association avec un seul agent immunosuppresseur à dose stable.
- Le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), branche de la Société Française de Rhumatologie, est à l'initiative du registre électronique AIR (Auto-immunité et Rituximab). Il s'agit d'une enquête observationnelle multicentrique de type « registre » procédant à un recueil prospectif et continu de données cliniques et biologiques concernant des patients traités par rituximab pour l'une des cinq maladies auto-immunes suivantes : Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome de Sjögren primaire, Vascularite systémique ou Myosite.

Dans le cadre de ce PTT, il est recommandé d'inclure les patients dans ce registre <https://194.206.215.54>.

Effet du rituximab dans le lupus érythémateux systémique réfractaire

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Vigna-Perez (2006)	Rétrospective N=22 Lupus réfractaires	Rituximab : 0.5 à 1g à J1 et J15. Associé au tt immunosuppresseur	3 mois	Réponse complète (RC) : créatininémie nale +sédiment urinaire inactif+protéinurie< 500mg/24h Rémission partielle (RP) : >40%amélioration des paramètres rénaux	RC : 5/22 (23%) RP : 7/22 (32%) - ↓ significative du SLEDAI dans 90% des cas - ↓ significative de la protéinurie - ↑ clairance créatinine (72% cas) mais NS EI : Décès par histoplasmosse invasive n=1.
Leandro (2005)	Ouverte N=24 Lupus sévères et lupus non réfractaires	<u>6 premiers patients:</u> Rituximab 500mg +cyclophosphamide 750 mg +prednisolone PO 60 mgx2/j pdt 5 j X 2 à 2 semaines d'intervalle: <u>18 patients suivants:</u> Rituximab 1 g + 750 mg cyclophosphamide + prednisolone IV 250 mg X 2 à 2 semaines d'intervalle:	Suivi moyen: 23 mois 6 mois pour 19 patients	Score BILAG	Score BILAG: ↓ de 13,9 +/-5,8 à l'inclusion à 5,0 +/-2,3 à 6 mois (p<0.00001) ↓prednisolone de 13.8 +/-11,3 à 10 +/-3,1 mg/j. EI : Pancytopenie n=1, décès par pancardite n=1
Looney (2004)	Ouverte, N=17 Lupus sévères et lupus non réfractaires	Rituximab : -1 inj 100mg/m ² - ou 1 inj 375 mg/m ² - ou 375 mg/m ² /sem x4 doses	12 mois	Score SLAM ⁴	Score SLAM : ↓ de 8,9+/-2,3 à l'inclusion à 6,9 +/-4,5 à 2 mois (p=0.046) Réponse maintenue à 12 mois EI : AIT n=1, fasciite nécrosante n=1 (déficit immunitaire congénital)
Gottenberg (2005)	Rétrospective N=13 Lupus réfractaires	Rituximab : 375 mg/m ² /sem x1-4 doses	8 mois	SLEDAI ³ Rémission complète (RC): SLEDAI entre 0 et 2 Rémission partielle (RP) : ↓SLEDAI de 50% :	RC+RP: n=9/13 (69%) RC : 7/13 (54%) RP : 2/13 Décès : n=2 EI : Neutropénie n=2, thrombose veineuse n=1, embolie pulmonaire n=1
Sfikakis (2005)	Ouverte N=10 Lupus sévères et lupus non réfractaires Patients atteints de néphropathie proliférative	Rituximab : 375mg/m ² /sem x4 doses + prednisolone	12 mois	Rémission complète (RC): créatininémie nale+ albuminémie nale + sédiment urinaire inactif + protéinurie des 24h<500mg Rémission partielle (RP) : amélioration de >50% des paramètres rénaux anormaux à l'inclusion	RC: n=5/10 Maintien de la rémission complète à 12 mois chez 4 patients RP: n=8/10 EI : Méningite à pneumocoque n=1
Marks (2005)	Ouverte N=7 enfants de 7 à 16 ans - atteinte multi-	Rituximab : 750 mg/m ² x2 doses + cyclophosphamide + corticothérapie	1 an	Symptômes cliniques Score BILAG ²	Amélioration clinique : n=7/7 - Amélioration significative du score BILAG de 22 (14-37) à

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	<p>systémique réfractaire et menaçant le pronostic vital : n=4</p> <p>Lupus réfractaires</p>	orale			<p>l'inclusion à 6 (4-11) (p=0.002)</p> <p>- Amélioration de la fonction rénale : NS mais ↓créatinémie pour les 2 enfants avec atteinte rénale lupique grave (de 273 et 195 µmol/l à 66 et 61 µmol/l après tt)</p>
Willems (2006)	<p>Ouverte N=8 enfants</p> <p>Lupus sévères et lupus non réfractaires</p>	<p>Rituximab : 350-450mg/m² x2-12 doses + corticoïdes +/- immuno-suppresseur (n=6)</p>	13.2 mois	- Rémission : néphrite lupique ou cytopénie auto-immune	<p>Rémission : n=8/11 (73%)</p> <p>EI graves : n=5</p>
Leandro (2002)	<p>Ouverte N=6</p> <p>Lupus réfractaires</p>	<p>Rituximab : 500 mg/sem x2 +cyclophosphamide 750 mg/sem x2 +corticothérapie haute dose</p>	6 mois	Score BILAG Symptômes cliniques (asthénie, arthralgies, épanchements séreux)	Amélioration du score BILAG de 14 (9-27) à l'inclusion à 6 (3-8) à 6 mois : n=5/6 (83%)
Edelbauer (2006)	<p>Cas clinique N=1 (14 ans)</p>	<p>Rituximab : 375 mg/m²/sem x6 doses + MMF+ prednisone</p> <p>puis RTX en entretien/3 mois</p>	1 an	SLEDAI Créatininémie, protéinurie, hématurie	<p>Persistance hématurie et cylindres urinaires</p> <p>- ↓ score SLEDAI de 31 à 14 après 9 doses RTX</p> <p>- Créatininémie normale ;</p> <p>↓ protéinurie</p>
Ng (2007)	<p>Ouverte N=32</p> <p>Lupus réfractaires</p>	<p>Rituximab : 0,5 ou 1 g + cyclophosphamide</p>	39 mois	BILAG activity index	<p>A 6 mois : ↓ score BILAG de 13 à 5 (p=0.006)</p> <p>↓ AC anti-dsDNA de 164 à 58 IU/mL (p = 0.006)</p> <p>↑ C3 de 0.73 à 0.90 g/L (p = 0.007)</p> <p>EI grave :</p> <p>- 1 pneumonie avec septicémie</p> <p>- 1 péricardite</p> <p>- 1 réaction type maladie sérique</p> <p>- 1 crise d'épilepsie (grand mal)</p>
Smith (2006)	<p>Ouverte N=11</p> <p>Lupus sévères et lupus non réfractaires</p> <p>(+ n=11 patients ayant une vascularite)</p>	<p>Rituximab : + cyclophosphamide</p>	24 mois	BILAG activity index	<p>Régénération des cellules (≥0.02 10⁹ cellules/l) chez 19 patients, à 9 mois</p> <p>Rémission clinique n=6</p> <p>Rémission partielle : n=5</p> <p>Rechute : 64%</p> <p>EI : 4 infections sévères</p>

score BILAG: British Isles Lupus Assessment ; score SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ; ⁴ score SLAM: Systemic Lupus Activity Measure ; NS: non significatif ; EI: effet indésirable ; tt: traitement ; AC : anticorps ; AIT : accident ischémique transitoire

La revue de la littérature de Sfikakis (2005) a recensé une centaine de cas publiés de LED traités par rituximab. Il s'agit essentiellement de LED réfractaire aux immunosuppresseurs classiques. Un bénéfice clinique est observé dans plus de 80% des cas.

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, Looney RJ. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb; 48(2):455-9.
2. Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB. *Pediatr Nephrol.* Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report. 2005 Jun; 20(6):811-3.
3. 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.
4. 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. Epub 2005 Sep 27.
5. 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.
6. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand 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.
7. 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.
8. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep; 17(5):550-7.
9. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis 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.
10. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, Gonzalez-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.
11. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Kone-Paut I, Bensman A, Cochat P, Deschenes G, Fakhouri F, Leblanc T, Llanas B, Loirat C, Pillet P, Ranchin B, Salomon R, Ulinski T, Bader-Meunier B; French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006 May; 148(5):623-627.
12. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long term follow up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007;
13. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis : Remission, Relapse, and Re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep; 54(9):2970-82.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Dr BENVENISTE Olivier, interniste, Paris
Pr BERENBAUM Francis, rhumatologue, Paris
Pr CACOUB Patrice, interniste, Paris

Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Dr LAUNAY David, interniste, Lille
Pr MARIETTE Xavier, rhumatologue, Bicêtre
Pr MOUTHON Luc, interniste, Paris

Groupe de lecture

Société Nationale Française de Médecine Interne
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite

Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes

Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes
Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans

Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 10 mai 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, Looney RJ. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):455-9.

OBJECTIVE: Despite wide use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in the treatment of B cell lymphomas, the mechanism by which it causes B cell depletion remains a subject of controversy. As part of an ongoing phase I/II trial of rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE), we sought to determine whether the effectiveness of B cell depletion was influenced by polymorphisms of Fc receptors (FcR) on effector cells. **METHODS:** During rituximab treatment of 12 SLE patients, B cell depletion was monitored as a function of the serum rituximab level and FcγRIIIa and FcγRIIIb genotypes at baseline and at 1 month and 2 months after treatment. FcR genotypes were determined by polymerase chain reaction. Serum levels of rituximab were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). B lymphocyte percentages were assessed by flow cytometry. **RESULTS:** B cell depletion was highly variable in this patient cohort, with B cell percentages at the 1-2-month posttreatment nadir ranging from undetectable (<0.1 cell/microl) to 16% (approximately 30 cells/microl) of the total peripheral blood lymphocytes. At 2 months posttreatment, B cell percentages were highly correlated with both the serum rituximab level and the FcγRIIIa genotype ($R(2) = 0.75$, $P = 0.002$). The FcγRIIIa genotype was a significant independent predictor of the efficacy of B cell depletion ($P = 0.019$). **CONCLUSION:** These results highlight the potential variability of B cell depletion by rituximab in the treatment of autoimmune disease and indicate that Fc receptors are an important determinant of that variability. The findings further suggest the importance of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and/or apoptosis induction via FcγRIIIa-expressing effector cells in the mechanism of B cell depletion by this widely used monoclonal antibody.

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.

Rituximab, a chimeric monoclonal antibody specific for human CD20, has recently been used for the treatment of autoimmune diseases. A 14-year-old patient with severe systemic lupus erythematosus (SLE) and class IV glomerulonephritis presented with immunologic and clinical resistance to conventional immunosuppressive therapy for 10 months after diagnosis. To induce remission of active SLE, treatment with 6 monthly rituximab at 375 mg/m², oral mycophenolate and prednisone was initiated followed by maintenance rituximab every 3 months. The SLEDAI decreased significantly from 31 at diagnosis to 14 after nine applications of rituximab. Extrarenal symptoms of SLE improved significantly. However, after induction therapy with rituximab the patient presented a reversible intrinsic acute renal insufficiency for a period of 3 weeks. The discontinuation of the daily medication (oral prednisone and mycophenolate) by the patient herself may explain the progression of active SLE associated with the reversible acute renal failure. Under intensive immunosuppressive therapy improvement of active disease manifestations and stabilization of plasma creatinine concentrations to normal values was observed. However, proteinuria remained elevated and improved only after a protracted period (median protein-to-creatinine ratio 5.2 g/g, range 0.8-11.2 g/g). Hematuria and urinary cell casts persisted. In conclusion, the extrarenal symptoms of the patient responded particularly well to rituximab. However, despite complete B-cell elimination, renal remission of SLE was not achieved. Thus, it may

be possible that humoral and cellular immune mechanisms have a fundamental involvement in the pathogenesis of SLE nephritis.

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.

OBJECTIVE: To assess the tolerance and efficacy of rituximab in patients with various autoimmune diseases seen in daily rheumatological practice. **METHODS:** 866 rheumatology and internal medicine practitioners were contacted by e-mail to obtain the files of patients treated with rituximab for systemic autoimmune diseases. Patients with lymphoma were analysed if the evolution of the autoimmune disease could be evaluated. **RESULTS:** In all, 43 of 49 cases could be analysed, including 14 with rheumatoid arthritis (RA), 13 with systemic lupus erythematosus (SLE), six with primary Sjogren's syndrome (pSS), five with systemic vasculitis, and five with other autoimmune diseases. Rituximab was prescribed for lymphoma in two patients with RA and two with pSS. In the 39 other cases, rituximab was given because of the refractory character of the autoimmune disease. The mean follow up period was 8.3 months (range 2 to 26). There were 11 adverse events in 10 patients and treatment had to be discontinued in six. Efficacy was observed in 30 patients (70%): RA 11, SLE 9, pSS 5, vasculitis 2, antisynthetase syndromes 2, sarcoidosis 1. The mean decrease in corticosteroid intake was 9.5 mg/d (range 0 to 50) in responders. Seven patients experienced relapse after mean 8.1 months (5 to 15). Three patients died because of refractory autoimmune disease. **CONCLUSIONS:** Despite absence of marketing authorisation, rituximab is used to treat various refractory autoimmune diseases in daily rheumatological practice. This study showed good tolerance and short term clinical efficacy, with marked corticosteroid reduction in patients with SLE, pSS, vasculitis, and polymyositis.

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. Epub 2005 Sep 27.

OBJECTIVES: To assess the clinical and basic serological consequences of B-cell depletion with rituximab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) who have failed conventional immunosuppression. **METHODS:** An open study of 24 patients with severe SLE followed for a minimum of 3 months is reported. In the majority of patients (19 out of 24), 6 months follow-up data are described. Disease activity in these patients was assessed every 1-2 months using the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) system and estimates of anti-double-stranded DNA antibodies and serum C3 levels. During the follow-up period, significant side-effects were sought and the reduction in oral prednisolone was recorded. It was our general practice to stop concomitant immunosuppression (e.g. azathioprine, mycophenolate) when B-cell depletion was given (in most cases in the form of two 1 g intravenous infusions of rituximab 2 weeks apart accompanied by two 750 mg intravenous cyclophosphamide infusions and two methylprednisolone infusions of 250 mg each). **RESULTS:** Twenty-two patients were female and two male. At the time of B-cell depletion, the mean age was 28.9 yr (range 17-49) and the mean disease duration was 7.9 yr (range 1-18). The global BILAG score ($P < 0.00001$), serum C3 ($P < 0.0005$) and double-stranded DNA binding ($P < 0.002$) all improved from the time of B-cell depletion to 6 months after this treatment. Only one patient failed to achieve B-lymphocyte depletion in the peripheral blood. The period of B-lymphocyte depletion ranged from 3 to 8 months except for one patient who remains depleted at more than 4 yr. Analysis of the regular BILAG assessments showed that improvements occurred in each of the eight organs or systems. The mean daily prednisolone dose fell from 13.8 mg (s.d. 11.3) to 10 mg (s.d. 3.1). **CONCLUSION:** In this open study of patients who had failed conventional immunosuppressive therapy, considerable utility in the use of B-cell depletion has been demonstrated. Our data provide strong support for the performance of a full double-blind control trial.

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.

OBJECTIVE: To gain preliminary evidence for the safety and efficacy of B lymphocyte depletion therapy in refractory systemic lupus erythematosus (SLE). **METHODS:** Six female patients with active SLE, resistant to standard immunosuppressive therapy, were treated on an open-label basis. During a 2-week period, each patient received two 500-mg infusions of rituximab, two 750-mg infusions of cyclophosphamide, and high-dose oral corticosteroids. **RESULTS:** No significant adverse events were observed during followup. Patient 1 had not improved at 3 months but was then lost to followup. At 6 months, all 5 remaining patients had improved, as evidenced by improvement in British Isles Lupus Assessment Group global scores, from a median of 14 (range 9-27) at baseline to a median of 6 (range 3-8) at 6 months. Manifestations of SLE such as fatigue, arthralgia/arthritis, and serositis responded particularly well to this protocol. Hemoglobin levels increased in patients 2, 3, 5, and 6. The erythrocyte sedimentation rate decreased in patients 2, 3, 4, and 5 and was stable in patient 1. In patients 4 and 5, the urinary protein-to-creatinine ratio decreased significantly. C3 serum levels increased in all 5 patients who had low levels at baseline; in two of these patients, patients 2 and 5, C3 values were normal at 6 months. The variation in the level of anti-double-stranded DNA antibody was different in individual patients. **CONCLUSION:** This study provides sufficient evidence for the safety and possible efficacy of B lymphocyte depletion therapy in SLE to justify a formal controlled trial.

Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand 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.

OBJECTIVE: Safer and more effective therapies are needed for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). B lymphocytes have been shown to play fundamental pathogenic roles in SLE, and therefore, elimination of B cells with the use of rituximab may represent a new therapy for SLE. **METHODS:** A phase I/II dose-escalation trial of rituximab added to ongoing therapy in SLE was conducted. Rituximab was administered as a single infusion of 100 mg/m² (low dose), a single infusion of 375 mg/m² (intermediate dose), or as 4 infusions (1 week apart) of 375 mg/m² (high dose). CD19+ lymphocytes were measured to determine the effectiveness of B cell depletion. The Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) score was used as the primary outcome for clinical efficacy. **RESULTS:** Rituximab was well tolerated in this patient population, with most experiencing no significant adverse effects. Only 3 serious adverse events, which were thought to be unrelated to rituximab administration, were noted. A majority of patients (11 of 17) had profound B cell depletion (to <5 CD19+ B cells/microl). In these patients, the SLAM score was significantly improved at 2 and 3 months compared with baseline (P = 0.0016 and P = 0.0022, respectively, by paired t-test). This improvement persisted for 12 months, despite the absence of a significant change in anti-double-stranded DNA antibody and complement levels. Six patients developed human antichimeric antibodies (HACAs) at a level > or =100 ng/ml. These HACA titers were associated with African American ancestry, higher baseline SLAM scores, reduced B cell depletion, and lower levels of rituximab at 2 months after initial infusion. **CONCLUSION:** Rituximab therapy appears to be safe for the treatment of SLE and holds significant therapeutic promise, at least for the majority of patients experiencing profound B cell depletion. Based on these results, controlled trials of rituximab appear to be warranted.

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.

OBJECTIVE: To determine the safety and efficacy of B lymphocyte depletion therapy in patients with refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE). **METHODS:** Seven patients (4 of whom were female), ages 7.7-16.1 years (median 14.8 years) with active SLE that was resistant to standard immunosuppressive agents were treated with B cell depletion. During a 2-week period, patients received two 750-mg/m² intravenous infusions of rituximab, with intravenous cyclophosphamide (if they had not previously received this treatment) and high-dose oral corticosteroids. **RESULTS:** Patients were followed up for a median of 1.0 years, and no serious adverse effects were noted. In all patients, the clinical symptoms and signs for which rituximab therapy was initiated were improved. There was significant improvement in the British Isles Lupus Assessment Group global scores, from a median score of 22 (range 14-37) at baseline to a median score of 6 (range 4-11) at followup (P = 0.002). In 2 patients with severe multisystem and life-threatening disease unresponsive to standard therapy (including plasma exchange), renal replacement therapy was successfully withdrawn following B cell depletion therapy. These 2 patients have subsequently shown further significant improvement in renal function and proteinuria. **CONCLUSION:** This open-label study demonstrates that targeted B cell depletion therapy can be a safe and efficacious addition to therapy with standard immunosuppressive agents in patients with refractory childhood SLE. The drugs used for treatment of childhood SLE need to be the most effective, least toxic agents, allowing normal growth and development.

Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):550-7.

PURPOSE OF REVIEW: To discuss the clinical effects and the immunologic consequences of transient B-cell depletion using the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in systemic lupus erythematosus. **RECENT FINDINGS:** A total of 100 rituximab-treated patients with severe disease, refractory to major immunosuppressive treatment, have been reported so far. Within a median follow-up period of 12 months rituximab was well tolerated, which is compatible with the experience accumulated from its use in more than 500 000 lymphoma patients. About 80% of patients achieved marked and rapid reductions in global disease activity. Because of the clinical heterogeneity, dosing differences, and concomitant treatments, including cyclophosphamide in 35% of patients, a proper evaluation of the clinical efficacy of rituximab is difficult. Variable degrees of clinical benefit have been reported for all clinical systemic lupus erythematosus manifestations, including active proliferative nephritis. Whereas 4-weekly infusions of 375 mg/m² of rituximab result in complete B-cell depletion lasting most often from 3 to 8 months, a prolonged depletion does not always correlate with a more favorable clinical response. Total immunoglobulin levels and protective antibodies are preserved, but anti-dsDNA antibody titers decrease, often independently of the clinical response. **SUMMARY:** The findings reviewed point to a growing optimism for targeting B cells in the treatment of systemic lupus erythematosus; therefore double-blind studies comparing rituximab with existing immunosuppressive therapies are needed. Moreover, careful assessments of the effects of transient B-cell depletion on distinct autoimmune pathogenetic processes will enable optimization of therapeutic single or combined therapeutic schemes.

Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis 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.

OBJECTIVE: Autoreactive B cells play a key role in tissue injury in systemic autoimmune disease, and therefore a treatment resulting in B cell depletion could have benefit. This open-label study was undertaken to evaluate the efficacy of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in the treatment of lupus nephritis. **METHODS:** Lupus patients with

active proliferative nephritis (4 with focal disease and 6 with diffuse disease) received rituximab (4 weekly infusions of 375 mg/m²) combined with oral prednisolone. Clinical, laboratory, and immunologic responses, including peripheral lymphocyte subsets measured by flow cytometry, were prospectively assessed at monthly intervals for 12 months. Complete remission of nephritis was defined as normal serum creatinine and albumin levels, inactive urine sediment, and 24-hour urinary protein <500 mg. Partial remission was defined as >50% improvement in all renal parameters that were abnormal at baseline. **RESULTS:** B cell depletion lasted from 1 month to 7 months and was well tolerated. Partial remission was achieved in 8 of 10 patients within a median of 2 months (range 1-4 months); in 5 of them, complete remission was subsequently established (at a median of 3 months from baseline), and it was sustained at 12 months in 4. As early as 1 month from baseline, the expression of the costimulatory molecule CD40 ligand on CD4+ T cells was decreased by 4-fold, and it was almost blocked when partial remission was clinically evident. The expression of T cell activation markers CD69 and HLA-DR was significantly decreased at time points when partial remission was observed, and was further decreased during complete remission. In contrast, in patients who did not exhibit a response or when relapse was detected in patients in whom an initial remission had been achieved, such decreases were not prominent. Serum concentrations of double-stranded DNA autoantibodies were decreased in all patients, regardless of clinical outcome. **CONCLUSION:** Following B cell depletion, clinical remission of lupus nephritis is associated with a decrease in T helper cell activation, suggesting an additional role for B cells, independent of autoantibody production, in promoting disease. A controlled trial to confirm these promising clinical results is warranted.

Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, Gonzalez-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.

We studied the clinical and immunological effects of Rituximab (anti-CD20) therapy in patients with lupus nephritis. In an open clinical trial, 22 patients with active systemic lupus erythematosus and renal involvement (mainly class III and IV according to the WHO classification) that was refractory to conventional therapy were studied. In all these patients, Rituximab (0.5 to 1.0 g at days 1 and 15) was added to the immunosuppressive therapy and its therapeutic effect was evaluated. In addition, the levels and function of regulatory T lymphocytes and the apoptosis of immune cells were assessed. We found a significant reduction in disease activity ($p < 0.05$, MEX-SLEDAI index), and proteinuria ($p < 0.05$) at days 60 and 90 of Rituximab therapy. Although most patients showed improvement in creatinine clearance and erythrocyturia, no significant changes in these parameters were detected. In most patients (20/22), B cell depletion was observed, but no clear-cut effect of Rituximab on complement levels or auto-antibody titers was detected ($p > 0.05$ in all cases). One patient died at day 70 with invasive histoplasmosis. No important adverse effects of Rituximab therapy were registered in other patients. A significant enhancement in the levels of different CD4+ regulatory cells (TREG, Th3, Tr1), but not CD8+ Ts lymphocytes, was observed at day 30. This increase was sustained for TREG cells at day 90, and accompanied by an improvement in their regulatory function. In addition, we observed an unexpected increase in the apoptosis of T cells at day 30. Interestingly, the enhancement in the suppressive function of TREG cells was not observed in the two patients that showed the poorest clinical response to Rituximab. We conclude that the data obtained in this open clinical trial suggest that Rituximab is a promising candidate for randomized controlled trials in patients with lupus nephritis refractory to the conventional immunosuppressive therapy. The effects of Rituximab on regulatory cells and apoptosis of T lymphocytes are interesting and its possible role in the putative effect of this biological agent in systemic lupus erythematosus deserves additional studies.

Willems M, Haddad E, Niaudet P, Kone-Paut I, Bensman A, Cochat P, Deschenes G, Fakhouri F, Leblanc T, Llanas B, Loirat C, Pillet P, Ranchin B, Salomon R, Ulinski T, Bader-Meunier B; French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006 May; 148(5):623-627.

OBJECTIVE: To describe the safety and efficacy of rituximab in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE). **STUDY DESIGN:** We conducted a French multicenter retrospective study of childhood-onset SLE treated with rituximab. **RESULTS:** Eleven girls with severe SLE, including 8 girls with class IV or V lupus nephritis, 2 girls with severe autoimmune cytopenia, and 1 girl with antiprothrombin antibody with severe hemorrhage, were treated with rituximab. The mean age at onset of rituximab treatment was 13.9 years. Patients received 2 to 12 intravenous infusions of rituximab (350-450 mg/m²/infusion), with corticosteroids. Six patients also received different standard immunosuppressive agents, including Cyclophosphamide (2 patients). Remission was achieved in 6 of 8 patients with lupus nephritis and in the 2 patients with autoimmune cytopenia. Steroid therapy was tapered in 5 patients who responded to treatment, and low-dose prednisone treatment was maintained in 1 patient. The mean follow-up period was 13.2 months (range, 6-26 months), and remission lasted in all who patients who responded to treatment, except 1 patient who was successfully retreated with a second course of rituximab. Anti-double-stranded DNA antibody levels decreased in 6 of 11 patients, and anticardiolipin antibody levels decreased in 3 of 4 patients. Severe adverse events developed in 5 patients. Effective depletion of peripheral blood B cells was observed in 7 of 8 patients who were examined, and this paralleled the remission. **CONCLUSION:** Rituximab may be an effective co-therapy; however, further investigations are required because severe adverse events occurred in 45% of the patients in this study.

Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long term follow up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1259-62.

OBJECTIVES: To describe the long term clinical outcome and safety profile of B cell depletion therapy (BCDT) in patients with SLE. We also determined if baseline parameters can predict likelihood of disease flare. **METHODS:** Thirty two patients with refractory SLE were treated with BCDT using a combination protocol (rituximab and

cyclophosphamide). Patients were assessed with the BILAG activity index and baseline serology was measured. Flare was defined as a new BILAG 'A' or two new subsequent 'B's in any organ system. **RESULTS:** Of the 32 patients, 12 have remained well after one cycle of BCDT (median follow up 39 months). BCDT was followed by a decrease of median global BILAG scores from 13 to 5 at 6 months ($p = 0.006$). Baseline anti-ENA was the only identified independent predictor of flare post BCDT ($p = 0.034$, odds ratio = 8, 95% CI 1.2 – 55) from multivariable analysis. Patients with low baseline serum C3 had a shorter time to flare post-BCDT ($p = 0.008$). Four serious adverse events were observed. **CONCLUSION:** Autoantibody profiling may help identify patients who will have a more sustained response. Although the long term safety profile of B cell depletion therapy is favourable, ongoing vigilance is recommended.

Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis : Remission, Relapse, and Re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep; 54(9):2970-82.

OBJECTIVE. Current treatments for systemic lupus erythematosus (SLE) and vasculitis contribute to mortality and incapacity and are only partially effective; thus, newer therapies are clearly needed. Depletion of B cells has led to disease control in patients with autoimmune disorders. We sought to assess the long-term efficacy and safety of a B cell-depleting therapy in patients with SLE and patients with vasculitis. **METHODS.** In a prospective study with a median followup of 24 months, 11 patients with active or refractory SLE and 11 patients with active or refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) received a course of therapy with rituximab (an anti-CD20 monoclonal antibody) along with a single dose of intravenous cyclophosphamide. **RESULTS.** Remission followed rapid B cell depletion, with response rates of 100% among the 11 patients with SLE (6 patients had a complete response, and 5 patients had a partial response) and 91% among the 11 patients with AAV (9 patients had a complete response, and 1 patient had partial remission). A renal response occurred in all 6 patients with lupus nephritis. Clinical improvement was accompanied by significant reductions in the daily dose of prednisolone. Relapse occurred in 64% of the patients with SLE and in 60% of those with AAV. B cell return preceded relapse in the majority of patients, and further treatment with rituximab proved effective. IgG and IgM levels were maintained in the normal range. The incidence of infective complications was low; however, infusion reactions were common, and human antichimeric antibodies developed in 5 of 14 patients. **CONCLUSION.** B cell depletion offers the prospect of sustained disease remission and improved disease control combined with low toxicity in patients with active or refractory SLE or AAV. Relapse following treatment is common, but re-treatment is rapidly effective.

RITUXIMAB

Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et /ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d'1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications

cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

La prescription initiale du rituximab dans cette situation est temporairement acceptable, après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence (centres des maladies [auto-immunes et systémiques](#), en particulier pour les vascularites nécrosantes)

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les cryoglobulinémies de types II et III, dites mixtes, sont associées au VHC dans plus de 90% des cas. Si les cryoglobulinémies mixtes associées au VHC sont souvent asymptomatiques, les vascularites cryoglobulinémiques sont de mauvais pronostic avec, pour les plus graves d'entre elles, un taux de mortalité de plus de 95%. Les vascularites cryoglobulinémiques sont dues à des dépôts d'immuns complexes intéressant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre. Les manifestations cliniques peuvent être cutanées (purpura déclive, parfois nécrotique, ulcères chroniques des membres inférieurs), rénales (glomérulonéphrite membrano-proliférative), neurologiques (polyneuropathie sensitive) ou articulaires (polyarthralgies).

La recherche bibliographique retrouve deux études non contrôlées de 20 et 15 patients (Sansonno, 2003 ; Zaja, 2003), deux séries de 6 et 5 patients (Roccatello, 2004 ; Quartuccio, 2006) et des cas cliniques. Au total, la littérature fait état de cinquante-sept patients atteints de vascularites cryoglobulinémiques et traités par rituximab. Le protocole varie selon les études mais la posologie la plus utilisée est de 375 mg/m² de surface corporelle pendant 4 semaines consécutives. La quasi-totalité des cas de vascularites cryoglobulinémiques étaient réfractaires au traitement conventionnel (immunosuppresseurs, corticothérapie, antiviraux, échanges plasmatiques).

Le rituximab a montré la meilleure efficacité, évaluée sur des critères composites (amélioration organe par organe ; atteinte rénale, neurologique etc..), dans les formes cutanées avec plus de 80% de patients répondeurs, dont presque 70% en réponse complète (RC). De bons résultats ont également été obtenus en cas d'atteinte rénale avec environ 80% de patients répondeurs, dont les deux tiers en RC (protéinurie < 0.3g/24h). Le rituximab a semblé moins efficace dans les formes avec arthralgies et les formes avec neuropathie.

On observe environ un tiers de rechutes entre 6 et 12 mois après traitement. Un sepsis bactérien et une thrombose de l'artère rétinienne ont été décrits. Un risque de doublement de la charge virale a été rapporté au cours des cryoglobulinémies de type II associées au VHC.

Une étude française ouverte à promotion institutionnelle est en projet en France. L'étude doit évaluer l'efficacité du rituximab en première intention chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique.

L'utilisation du rituximab est temporairement acceptable dans les vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques.

Il est à noter que le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), branche de la Société Française de Rhumatologie, est à l'initiative du registre électronique AIR (Auto-immunité et Rituximab). Il s'agit d'une enquête observationnelle multicentrique de type « registre » procédant à un recueil prospectif et

continu de données cliniques et biologiques concernant des patients traités par rituximab pour l'une des cinq maladies auto-immunes suivantes : Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome de Sjögren primaire, Vascularite systémique ou Myosite.

Dans le cadre de ce PTT, il est recommandé d'inclure les patients dans ce registre <https://194.206.215.54>.

Effet du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Sansonno (2003)	Série de cas N=20 Cryoglobulinémie mixte + HCV réfractaire IFN α	Rituximab 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	12 mois	Réponse complète (RC): amélioration rapide du purpura, des arthralgies et des signes de neuropathie + \downarrow >75% du cryocrit	RC: n=16/20 (80%) Maintien de la réponse à 1 an: n=12/20 (75%) Pas d'amélioration de la fonction rénale et hépatique Sepsis bactérien (n=1).
Zaja (2003)	Série de cas N=15 Cryoglobulinémie type II HCV+ : n=12/15	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	6 mois [9-31]	Réponse clinique : purpura, ulcères cutanés, neuropathie Critères biologiques : facteur rhumatoïde, cryoglobulines	Réponse clinique : purpura n=11/12 ; ulcères cutanés n=5/5 ; LNH bas grade n=2/3 ; neuropathie périphérique n=7/7 ; arthralgies n=4/4 ; glomérulonéphrite : n=1/2 \downarrow facteur rhumatoïde \downarrow cryoglobulines Rechutes à 6 mois : n=5 Thrombose artère rétinienne (n=1), décès à M12 suite rechute à M3 (n=1)
Quartuccio (2006)	Série de cas N=5 Glomérulonéphrite associée au syndrome de cryoglobulinémie mixte type II associée HCV+	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	9 à 21 mois	Réponse rénale: créatinémie, indice de filtration glomérulaire, protéinurie.	\downarrow protéinurie : n=6/6 Fonction rénale : n=3/3 Rechute : n=3/5 à M5, M7, M12 (2 ^{ème} cycle pour 2 patients) Pas de traitement corticoïde Pas de complications infectieuses
Roccatello (2004)	Série de cas N=6 Cryoglobulinémie mixte type II associée HCV+	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem + 2 doses supp, 1 à M1, 1 à M2.	12 à 19 mois	Réponse clinique ulcères cutanés, purpura, arthralgies, asthénie, paresthésies, fièvre Paramètres biologiques : Protéinurie, VS, cryocrit, facteur rhumatoïde, IgM, C4, charge virale, IgG	Réponse complète ou partielle : n=6/6 \downarrow VS, protéinurie, cryocrit, facteur rhumatoïde, IgM ; \uparrow C4 ; IgG et charge virale non modifiés. Rechutes : n=2/6 à 14 et 19 mois
Nehme-Schuster (2005)	Série de cas N=2 Cryoglobulinémie type I	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 2 et 4 semaines	?	Ulcères cutanés Cryoglobulines Fonction rénale	Echec : n=2/2 Insuffisance rénale aiguë avec oligurie (greffe rénale) n=1

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Nehme-Schuster H, Korganow AS, Pasquali JL, Martin T. Rituximab inefficiency during type I cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar; 44(3):410-1.
2. 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.
3. Roccatello 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.
4. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003 May 15; 101(10):3818-26.
5. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003 May 15; 101(10):3827-34.
6. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):922-4.
7. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, Peters SO, Gutzeit O, Arit AC, Solbach W, Gross WL. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1230-3.
8. Ghobrial IM, Uslan DZ, Call TG, Witzig TE, Gertz MA. Initial increase in the cryoglobulin level after rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenstrom macroglobulinemia does not indicate failure of response. *Am J Hematol*. 2004 Dec;77(4):329-30.
9. Ghijssels E, Lerut E, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy-resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5)
10. Catuogno M, Rezai S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):406.
11. Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Esposito L, Guitard J, Lavayssiere L, Oksman F, Dur D, Rostaing L. Rituximab therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in renal transplant patients. *Transplantation*. 2005 Dec 15;80(11):1560-4.
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?itool=Abstract-def&Prid=3058&uid=15551276&db=pubmed&url=http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20207> Koukoulaki M, Abeygunasekara SC, Smith KG, Jayne DR. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jan;20(1):213-6.
13. Cai FZ, Ahern M, Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab. *J Rheumatol*. 2006 Jun;33(6):1197-8.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Dr BENVENISTE Olivier, interniste, Paris
Pr BERENBAUM Francis, rhumatologue, Paris
Pr CACOUB Patrice, interniste, Paris

Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris
Dr LAUNAY David, Lille
Pr MARIETTE Xavier, rhumatologue, Bicêtre
Pr MOUTHON Luc, interniste, Paris

Groupe de lecture

Société Nationale Française de Médecine Interne
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier

Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris

Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes
Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris

Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 10 mai 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

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;

OBJECTIVE. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, has been used in lupus nephritis and membranous idiopathic nephropathy and has proved effective in non-renal manifestations of type II mixed cryoglobulinaemia (MC) syndrome. We investigated the possible efficacy and safety of rituximab in the treatment of cryoglobulinaemic nephritis. **Methods.** Five patients with active, biopsy-proven, glomerulonephritis in hepatitis C virus (HCV)-related type II MC syndrome were treated with four weekly infusions of rituximab (375 mg/m²) in monotherapy, without steroids whenever possible. Rituximab was the first-line therapy in three cases. **RESULTS.** A rapid and sustained renal response was observed in all patients, in one of them without retreatment up to the last follow-up (month 21+). Renal biopsy was repeated after 6 months in one patient and histopathological improvement was documented. Three patients relapsed, at months +5, +7 and +12 of follow-up, respectively. Two of them were then retreated with rituximab and again presented a rapid improvement in renal function. Maintenance therapy with rituximab was performed in two patients: nephritis remission was maintained in both. Fc-gamma receptor 3a (FcγRIIIa) genotype characterization was consistent with the clinical response observed. Rituximab also proved effective against other active MC manifestations, when present. No major side-effects occurred and steroids were not required in the follow-up. **CONCLUSIONS.** Rituximab may provide effective and safe therapy in type II MC-related glomerulonephritis, possibly as first-line therapy, avoiding steroids and hazardous immunosuppressive treatment.

Roccatello 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.

BACKGROUND: Type II mixed cryoglobulinaemia (MC) is a systemic vasculitis, associated in most cases with hepatitis C virus (HCV) infection, and sustained by proliferation of oligoclonal cells. Systemic B-cell depletion and clinical remission can be achieved in non-Hodgkin lymphoma by a human/mouse chimeric monoclonal antibody that specifically reacts with the CD20 antigen (Rituximab). Similar effects could be expected in type II MC. **METHODS:** Six patients, mean age 64.2 years (range: 37-76 years), with HCV infection genotype 2a2c (three cases) or 1b (three cases) and symptomatic type-II MC with systemic manifestations, including renal involvement (five cases) and bone marrow clonal restriction (three cases), were considered eligible for Rituximab therapy. Rituximab was administered intravenously at a dose of 375 mg/m² on days 1, 8, 15 and 22. Two more doses were administered 1 and 2 months later. No other immunosuppressive drugs were added. Response was evaluated by assessing the changes in clinical signs, symptoms and laboratory parameters for < or = 18 months. **RESULTS:** Levels of proteinuria, erythrocyte sedimentation rate and cryocrit significantly decreased at 2, 6 and 12 months. Rheumatoid factor and IgM significantly decreased at 6 months whereas C4 values significantly increased at 2 and 6 months. HCV viral load and immunoglobulin G remained stable. Bone marrow abnormalities were found to reverse to normal in all three positive cases. Constitutional symptoms (skin ulcers, purpura, arthralgia, weakness, paraesthesia and fever) disappeared or improved. No acute or delayed side

effects were observed. CONCLUSIONS: Rituximab appears to be a safe and effective therapeutic option in symptomatic patients with HCV-associated MC glomerulonephritis and signs of systemic vasculitis.

Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3818-26. Epub 2002 Dec 27.

A controlled study has been carried out to assess the efficacy of rituximab, a chimeric antibody that binds to the B-cell surface antigen CD20, in 20 patients with mixed cryoglobulinemia (MC) and hepatitis C virus (HCV)-positive chronic active liver disease, resistant to interferon alpha (IFN-alpha) therapy. They received an intravenous infusion of 375 mg/m² rituximab once a week for 4 consecutive weeks. Infusion of rituximab had a good safety profile and no severe side effects were reported. Sixteen patients (80%) showed a complete response (CR), characterized by rapid improvement of clinical signs (disappearance of purpura and weakness arthralgia and improvement of peripheral neuropathy), and decline of cryocrit. CR was associated with a significant reduction of rheumatoid factor (RF) activity and anti-HCV antibody titers. Decline of IgG anti-HCV titers in the cryoprecipitates was usually associated with a favorable response ($r = 0.81$; $P < .005$). No differences in the dynamics of B-cell depletion and recovery were found between responders and nonresponders. Molecular monitoring of the B-cell response revealed disappearance/deletion of peripheral clones in the responders and great stability in the nonresponders. Rituximab had a deep impact on hepatitis C viremia; HCV RNA increased approximately twice the baseline levels in the responders, whereas it remained much the same in the nonresponders. Twelve (75%) of 16 responders remained in remission throughout the follow-up. The results indicate that rituximab has clinical and biologic activity in patients with HCV(+) MC. However, in view of the increased viremia in the responders, additional modes of application and combination of rituximab with other agents need to be investigated.

Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Bacarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3827-34.

The best treatment of type II mixed cryoglobulinemia (MC) has still to be defined. Antiviral treatment for the frequent underlying infectious trigger hepatitis C virus (HCV) may be ineffective, contraindicated, or not tolerated in a fraction of cases, whereas current immunosuppressive treatments may lead to relevant complications. Selective B-cell blockade with rituximab was used in this study, based on favorable results in preliminary experience. Fifteen consecutive patients with type II MC (HCV-related in 12 of 15) were treated with rituximab, 375 mg/m² intravenously weekly for 4 weeks. Only medium- to low-dose steroids were allowed, if already administered at the time of recruitment. All patients had active disease, poorly controlled or difficult to manage with previous treatments, including corticosteroids in all. Efficacy and safety of rituximab therapy were evaluated in the following 6 months. The overall follow-up after rituximab treatment ranged from 9 to 31 months. Rituximab proved effective on skin vasculitis manifestations (ulcers, purpura, or urticaria), subjective symptoms of peripheral neuropathy, low-grade B-cell lymphoma, arthralgias, and fever. Nephritis of recent onset went into remission in one case. Laboratory features, that is, significantly decreased serum rheumatoid factor and cryoglobulins and increased C4, were consistent with the clinical efficacy. Treatment was well tolerated, with no infectious complications. Thrombosis of retinal artery or self-limiting panniculitis occurred in one patient each. Rituximab may represent a safe and effective alternative to standard immunosuppression in type II MC. Controlled studies are needed to better define drug indications and the cost-efficacy profile in the different systemic manifestations.

RITUXIMAB

Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d'1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP):

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques

connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

La prescription initiale du rituximab dans cette situation est temporairement acceptable, après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence (centres des maladies [auto-immunes et systémiques](#), en particulier pour les vascularites nécrosantes)

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les vascularites à ANCA sont des vascularites nécrosantes systémiques touchant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre, et qui sont associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

Plusieurs séries ouvertes ont été publiées et totalisent une cinquantaine de cas. Les résultats sont globalement homogènes avec un taux de rémission complète de 80% (n=40/50). Une étude (Aries, 2005) a observé un taux de rémission complète beaucoup plus faible de 25%. Sept des 8 patients inclus dans l'étude présentaient une atteinte granulomateuse et les 5 sujets non répondeurs des granulomes rétro-orbitaires.

Des épisodes d'infections respiratoires graves et non graves ont été décrits.

Dans les publications, la posologie la plus utilisée dans les vascularites à ANCA est celle du lymphome non-hodgkinien à 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

L'étude française RATTRAP ouverte et randomisée à promotion institutionnelle (APHP) compare depuis mai 2004 l'efficacité du rituximab et de l'infliximab dans les vascularites à ANCA réfractaires. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus à ce jour.

Les patients ayant une vascularite à ANCA sont considérés comme étant réfractaires aux traitements conventionnels si les deux conditions suivantes sont réunies :

1. La maladie n'est pas contrôlée et reste toujours active (BVAS non nul) et/ou si elle est évolutive (augmentation du BVAS). Certaines manifestations persistantes non prises en compte pas le BVAS peuvent correspondre à ce type de forme dite réfractaire, comme par exemple la non-diminution de nodule(s) pulmonaire(s) et/ou d'une tumeur pseudo-orbitaire au bout de 3 mois de traitement ou plus. La diminution puis la persistance éventuelle de quelques nodules, à l'inverse, correspondra à une réponse partielle (rémission partielle).
2. La maladie n'est pas contrôlée malgré un traitement de première ligne associant des corticoïdes et du cyclophosphamide par voie IV (au moins 3 bolus à 14 jours d'intervalle), puis un traitement de seconde ligne maximal, associant corticoïdes et cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour- maximum 200 mg/j- correctement pris pendant 3 mois au minimum- délai moyen nécessaire pour juger de l'obtention ou non d'une réponse thérapeutique. Si la voie orale a été prescrite d'emblée, à dose suffisante, le traitement pourra être considéré comme maximal, et la maladie comme réfractaire, si la réponse thérapeutique constatée (BVAS) n'est pas satisfaisante au bout de 3 mois (sans avoir besoin de recourir à la prescription préalable de cyclophosphamide par voie IV).

Certains patients pourraient être candidats au traitement par rituximab mais ne peuvent être inclus dans l'étude : affection maligne évolutive ou dont la rémission est inférieure à 5 ans, présence d'une pathologie associée grave (insuffisance respiratoire sévère, cancer évolutif, troubles psychiatriques sévères), portage du virus VIH, hépatite B (ADN viral positif), du VHC (sérologie anti-HCV positive) etc.

Quelques cas publiés ainsi que deux études ouvertes font état d'une amélioration clinique des patients atteints d'une vascularite à ANCA, notamment chez ceux en échec aux traitements conventionnels.

Le rituximab est temporairement acceptable dans les vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques.

Il est à noter que le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), branche de la Société Française de Rhumatologie, est à l'initiative du registre électronique AIR (Auto-immunité et Rituximab). Il s'agit d'une enquête observationnelle multicentrique de type « registre » procédant à un recueil prospectif et continu de données cliniques et biologiques concernant des patients traités par rituximab pour l'une des cinq maladies auto-immunes suivantes : Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome de Sjögren primaire, Vascularite systémique ou Myosite.

Dans le cadre de ce PTT, il est recommandé d'inclure les patients dans ce registre <https://194.206.215.54>.

Effet du rituximab dans les vascularites à ANCA

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Eriksson (2005)	Série de cas : N=9 Polyangéite microscopique : n=2 ; Wegener : n=7	Rituximab : 500 mg/sem pdt 4 sem + MMF ³ n=1; AZA ⁵ n=1, cyclo ⁶ n=2	6-24 mois	Rémission complète (RC) : score BVAS=0 Rémission partielle : BVAS=1 Titre ANCA	RC : n= 8/9 (89%) Rechute : n=2 (à 12 et 13 mois) ↓ANCA : n=1/9 ANCA + post-RTX : n=7/9
Keogh (2006)	Ouverte, prospective N=10 Wegener réfractaires	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem + prednisone 1 mg/kg/jour	1 an	Rémission complète (RC) : BVAS/WG=1 Maintien rémission : BVAS/WG=0 pendant au moins 6 mois Titre ANCA	RC à M3: n= 10/10 Maintien rémission (sans traitement corticoïde) : n=9/10 Fonction rénale préservée ou améliorée : n=10/10 ↓ANCA : n=10/10 ANCA négatifs : n=6/10
Stasi (2006)	Série de cas N=10 Wegener : n=8 Polyangéite microscopique : n=2	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 semaines + prednisone	33 mois (26-45)	Rémission complète (RC): BVAS/WG=0 à 6 mois	RC: n=9/10 Rémission partielle à 6 mois : n=1/10 Rechutes: n=3/10 ↓ANCA : n=10/10 ANCA négatifs : 8/10
Keogh (2005)	Série de cas N=11 Wegener réfractaires : Score BVAS/WG : 3 à 11	Rituximab : 375 mg/kg/sem pdt 4 sem + prednisone 1 mg/kg/jour + échanges plasmatiques (n=3)	16 mois (10-42)	Rémission complète (RC): BVAS/WG=0 Titre ANCA	RC à 6M: n=10/11 RC à 8 M : n=11/11 ↓ corticoïdes: n=11/11 ↓ANCA : n=11/11 ANCA négatifs : n=8/11 Thrombopénie n=1, sepsis avec ostéomyélite vertébrale à SARM n=1
Gottenberg	Série de cas	RTX :		Amélioration clinique	Rémission sans rechute à 2

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
(2005)	N=2 Wegener	375 mg/m ² /sem pdt 3 et 15 sem + prednisone ; MMF, MTX		Titre ANCA	ans : n=1 ; ANCA - Echec : n=1
Aries (2006)	Série de cas N=8 Wegener à forme granulomateuse	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 semaines + prednisone ou MTX		Rémission complète (RC): BVAS/WG=0 Titre ANCA	RC: n=2/8 (25%) Rémission partielle: n=1/8 ↓ANCA : n=1/9
Brihaye (2007)	Rétrospective N=8	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 semaines + corticoïdes ou immunosuppres seurs		Rémission complète (RC): BVAS/WG=0 Titre ANCA	RC à 6M: n=3/8 Rémission partielle: n=3/8 2 échecs ANCA positif à J1: n=6 ANCA négatifs au cours du tt: n=3 Rash n=1

BVAS/WG : Birmingham asculitis Activity Score modified for Wegener granulomatosis ; MMF : mycophénolate mofetil ; MTX : méthotrexate ; AZA : azathioprine ; cyclo : cyclosporine ; tt : traitement ; SARM : staphylococcus aureus résistant à la méticilline (Staphylocoque doré).

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul ; 65(7):853-8.
2. Eriksson P. *J Intern Med.* Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. 2005 Jun ; 257(6):540-8.
3. 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; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20.
4. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

Groupe de travail

Pr BARDIN Thomas, rhumatologue, Président de groupe, Paris
Pr AMOURA Zahir, interniste, Paris
Dr BENVENISTE Olivier, interniste, Paris

Pr BERENBAUM Francis, rhumatologue, Paris
Pr CACOUB Patrice, interniste, Paris
Pr HATRON Pierre-Yves, interniste, Lille
Pr KAHAN André, rhumatologue, Paris

Dr LAUNAY David, interniste, Lille
Pr MARIETTE Xavier, rhumatologue, Bicêtre

Pr MOUTHON Luc, interniste, Paris

Groupe de lecture

Société Nationale Française de Médecine Interne
Pr COMBE Bernard, rhumatologue, Montpellier
Pr DURIEU Isabelle, interniste, Pierre Bénite
Pr FAUTREL Bruno, rhumatologue, Paris
Pr HACHULLA Eric, interniste, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, interniste, Nantes
Pr JEGO Patrick, interniste, Rennes

Dr MASSON Charles, rhumatologue, Angers
Dr PAGNOUX Christian, interniste, Paris
Dr PUECHAL Xavier, interniste, Le Mans
Pr ROUSSET Hugues, interniste, Pierre Bénite
Pr SIBILIA Jean, rhumatologue, Strasbourg
Dr VANHILLE Philippe, interniste, Valenciennes

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 10 mai 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul ;65(7):853-8.

OBJECTIVE: To investigate the safety and efficacy of rituximab (RTX) in patients with refractory Wegener's granulomatosis (WG). **PATIENTS AND METHODS:** Eight consecutive patients with active refractory WG were included. In all patients disease activity had persisted despite standard treatment with cyclophosphamide and prednisolone, as well as tumour necrosis factor alpha blockade 3 months before inclusion in the study. Patients had particular granulomatous manifestations like retro-orbital granulomata (n = 5), nodules of the lungs (n = 1), and subglottic stenosis (n = 2). RTX was given intravenously every 4th week in combination with the standard treatment in five patients and with methotrexate in two others. Disease extent and activity were monitored clinically by interdisciplinary care, immunodiagnosics (ANCA serology, B cells by flow cytometry), and magnetic resonance imaging. **RESULTS:** Beneficial response and a reduction in disease activity were seen in three patients, two of whom went into complete remission. In three other patients, disease activity remained unchanged while the disease progressed in the remaining two patients. In all patients peripheral blood B cells fell to zero during treatment with RTX. cANCA titres remained unchanged in all except one patient. **CONCLUSION:** In this pilot study, B lymphocyte depletion was not associated with a change of the ANCA titres or obvious clinical improvement of refractory granulomatous disease in patients with WG. Further studies are needed to evaluate the role of RTX in WG.

Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):540-8.

OBJECTIVES: Rituximab (RIT) is a monoclonal anti-CD20 antibody, which depletes B-lymphocytes but not plasma cells. RIT is used for treatment of B-cell lymphomas, but has also shown beneficial effects in autoimmune diseases. In this case series RIT was used in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. **DESIGN:** Case series with a structured follow-up of treated patients. **SETTING:** Departments of Nephrology and Rheumatology of a university hospital. **SUBJECTS:** Two women with myeloperoxidase-ANCA-positive

microscopic polyangiitis and seven patients (five men and two women) with proteinase 3-ANCA-positive Wegener's granulomatosis. All patients were resistant to conventional therapy or had relapsed repeatedly after cessation of cyclophosphamide (Cyc). **INTERVENTIONS:** The cases were treated with intravenous infusions of RIT once a week two times (three cases) or four times (six cases). To prevent formation of antibodies to RIT, mycophenolate mofetil (five patients), azathioprine (one patient), or a short course of Cyc (two patients) were added or allowed to continue. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Remission at 6 months assessed with Birmingham vasculitis activity score. The cases were followed 6-24 months and relapse rate was also noted. **RESULTS:** Eight of nine patients responded completely and one case responded partially. Pulmonary X-ray improved (four cases), progress of lower extremity gangrene stopped (one case), remission of neuropathy was stable (one patient), renal vasculitis went into remission (two cases), and severe musculoskeletal pain improved (one case). Minor relapse in the nose occurred in two cases. No adverse events or major infections were noted. **CONCLUSION:** RIT seems promising and safe in ANCA-positive vasculitis, and controlled studies should be conducted.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, 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.

RATIONALE: Standard therapy for Wegener's granulomatosis is fraught with substantial toxicity and not always effective. B lymphocytes have been implicated in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. Their depletion has been proposed as salvage therapy for refractory disease. Earlier encouraging reports are confounded by concomitant immunosuppressive medications and include only limited available biomarker data. **OBJECTIVES:** To evaluate the efficacy and safety of rituximab for remission induction in refractory Wegener's granulomatosis. **METHODS:** A prospective open-label pilot trial was conducted with 10 patients monitored for 1 yr. Included were patients with active severe antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, ANCA positivity, and resistance to (or intolerance of) cyclophosphamide. The remission induction regimen consisted of oral prednisone (1 mg/kg/d) and four weekly infusions of rituximab (375 mg/m²). Prednisone was tapered and discontinued over 5 mo. Failure to achieve remission, a clinical flare in the absence of B lymphocytes, and inability to complete the glucocorticoid taper were considered treatment failures. **MAIN RESULTS:** Three women and seven men (median age, 57 yr; range, 25-72 yr) were enrolled. All had ANCA reacting with proteinase-3. The median activity score at enrollment was 6 (range, 5-10). All patients tolerated rituximab well, achieved swift B-lymphocyte depletion and complete clinical remission (activity score, 0) by 3 mo, and were tapered off glucocorticoids by 6 mo. Five patients were retreated with rituximab alone for recurring/rising ANCA titers according to protocol. One patient experienced a clinical flare after B lymphocyte reconstitution. **CONCLUSION:** In this cohort, rituximab was a well-tolerated and effective remission induction agent for severe refractory Wegener's granulomatosis.

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.

OBJECTIVE: To assess the clinical effects of rituximab therapy in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). **METHODS:** The study group comprised 11 patients who had active AAV despite receiving maximally tolerated doses of cyclophosphamide or had contraindications for cyclophosphamide use. All patients had ANCA reactive against proteinase 3. The patients received rituximab infusions and glucocorticoids to induce remission. Three patients also received plasma exchange. No other immunosuppressive agents were used. Glucocorticoids were tapered as soon as control of disease activity was achieved. Disease activity was monitored using the Birmingham Vasculitis Activity Score, modified for Wegener's granulomatosis. **RESULTS:** Rituximab therapy was well tolerated by all patients, and adverse events were rare. Following the rituximab infusions, circulating B lymphocytes became undetectable, and ANCA titers decreased significantly. Remission was achieved in all patients and was maintained while B lymphocytes were absent. **CONCLUSION:** The ability to achieve stable remissions with rituximab in patients with AAV refractory to conventional therapy suggests that B lymphocyte depletion may be a safe, effective, mechanism-based treatment modality for treatment of patients with these conditions.

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, Wending D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20.

OBJECTIVE: To assess the tolerance and efficacy of rituximab in patients with various autoimmune diseases seen in daily rheumatological practice. **METHODS:** 866 rheumatology and internal medicine practitioners were contacted by e-mail to obtain the files of patients treated with rituximab for systemic autoimmune diseases. Patients with lymphoma were analysed if the evolution of the autoimmune disease could be evaluated. **RESULTS:** In all, 43 of 49 cases could be analysed, including 14 with rheumatoid arthritis (RA), 13 with systemic lupus erythematosus (SLE), six with primary Sjogren's syndrome (pSS), five with systemic vasculitis, and five with

other autoimmune diseases. Rituximab was prescribed for lymphoma in two patients with RA and two with pSS. In the 39 other cases, rituximab was given because of the refractory character of the autoimmune disease. The mean follow up period was 8.3 months (range 2 to 26). There were 11 adverse events in 10 patients and treatment had to be discontinued in six. Efficacy was observed in 30 patients (70%): RA 11, SLE 9, pSS 5, vasculitis 2, antisyntetase syndromes 2, sarcoidosis 1. The mean decrease in corticosteroid intake was 9.5 mg/d (range 0 to 50) in responders. Seven patients experienced relapse after mean 8.1 months (5 to 15). Three patients died because of refractory autoimmune disease. **CONCLUSIONS:** Despite absence of marketing authorisation, rituximab is used to treat various refractory autoimmune diseases in daily rheumatological practice. This study showed good tolerance and short term clinical efficacy, with marked corticosteroid reduction in patients with SLE, pSS, vasculitis, and polymyositis.

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.

OBJECTIVE: Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, has been shown to be quite effective in the treatment of immune disorders resulting from autoantibodies. We prospectively studied the long-term effects of rituximab in 10 patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis refractory to conventional therapy (n=3) or in second or subsequent relapse (n=7). **METHODS:** The median age of patients was 53 yrs (range 38-70 yrs). Eight were classified as Wegener's granulomatosis, and two as microscopic polyangiitis. Clinical activity was assessed using the Birmingham Vasculitis Activity Score modification for Wegener's granulomatosis. Treatment consisted of intravenous infusions of rituximab given at the dose of 375 mg/m² weekly for four consecutive weeks. **RESULTS:** All patients experienced a rapid clinical improvement following the administration of rituximab, with nine complete responses and one partial response at 6 months. With a median follow-up of 33.5 months (range 26-45 months), three patients have thus far relapsed. Retreatment with the monoclonal antibody at the same dose and schedule resulted in a new sustained response in all these patients. Rituximab therapy resulted in prolonged B-cell depletion. The ANCA titres decreased significantly in all patients, with eight out of 10 becoming ANCA-negative and three remaining ANCA-negative even after B-cell recovery. Infusion-related side effects were observed in one patient, but were of mild intensity and did not require discontinuation of treatment. **CONCLUSIONS:** Rituximab is an effective and well-tolerated treatment for patients with ANCA-associated vasculitis and should be strongly considered in severely affected patients who do not respond to standard therapy or in those in whom cytotoxic therapy bears a high risk of morbidity.

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.

OBJECTIVE: Rituximab, an anti-CD20 biotherapy, has been effective against refractory and/or relapsing Wegener's granulomatosis (WG). But the frequency of and time to responses to rituximab, and its effects on various clinical WG manifestations remain to be thoroughly evaluated. **METHOD:** Retrospective study of 8 patients with refractory/relapsing WG. In addition to their ongoing therapy, 7 patients received rituximab (375 mg/m² weekly for 4 weeks) and another received 2 rituximab infusions (1 g on days 1 and 15). Disease activity was assessed using BVAS 2003 before and 6 months after the first rituximab infusion. **RESULTS:** The median BVAS before rituximab was 14.3 (range 4-30). At 6 months, 5/8 patients had BVAS=0; 3/8 were in complete remission; 3/8 in partial remission (lung nodules persisted in 2 patients, scored 0 in BVAS); 2/8 did not respond. One patient relapsed 1 year after stopping rituximab and responded successfully to a second cycle. Dissociated responses of constitutional and 'vasculitis' symptoms, as opposed to granulomatous manifestations, were observed: the former regressed within days or weeks, while the latter regressed more slowly, over several months. Tolerance was good for 7 patients but 1 developed an urticarial rash during the last 3 infusions. Corticosteroids could be tapered in all patients. **CONCLUSION:** Rituximab, when prescribed in conjunction with corticosteroids and immunosuppressants to treat refractory/relapsing WG, was able to improve clinical outcome. But the dissociation of response times in patients with predominantly granulomatous manifestations, as opposed to vasculitis symptoms, merits further study before an optimal rituximab regimen can be defined.

RITUXIMAB

Traitement de deuxième intention du pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une

hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence,

les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Le pemphigus se caractérise par l'apparition de bulles à l'intérieur de l'épiderme (couche superficielle de la peau). On distingue le pemphigus vrai et les pemphigoïdes. Le terme de pemphigoïde regroupe l'ensemble des dermatoses se caractérisant par des bulles différentes du pemphigus vrai. La caractéristique des pemphigoïdes bulleux est leur volume généralement plus élevé que celui du pemphigus.

Il s'agit d'une infection rare (1 à 2 cas par million par an en France) dont on ne connaît pas la cause avec certitude, mais pour laquelle on évoque une réaction auto-immune (l'individu fabrique des anticorps contre ses propres tissus, et dans ce cas, contre sa propre peau).

Dans certains cas, la prise de médicaments pourrait être à l'origine de l'apparition du pemphigus (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la D-pénicillamine) : il s'agit essentiellement de formes superficielles mais parfois de formes profondes.

On distingue différents types de pemphigus :

- le *pemphigus profond* (pemphigus vulgaire) qui commence par l'apparition de bulles sur les muqueuses et tout particulièrement celles de la bouche ;
- le *pemphigus superficiel* (regroupant les variants séborrhéiques, érythémateux, foliacés et herpétiformes) ne présente pas de lésions muqueuses et les lésions cutanées sont des croûtes superficielles, voire des plaques érythémato-squameuses ;
- le *pemphigus paranéoplasique* est exceptionnel. Il est souvent cliniquement atypique. Les lésions muqueuses sont diffuses et graves, les lésions cutanées trompeuses : éruption lichénoïde, lésions évoquant un érythème polymorphe...

Une revue de la littérature sur 43 cas de pemphigus cortico-résistants, cortico-dépendants ou contre-indiqués aux corticoïdes traités par 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines montrent une efficacité du rituximab.

Cependant parmi ces 43 patients traités, ont été observés :

- 1 décès par pneumocystose pulmonaire
- 1 pneumopathie
- 1 œdème facial
- 1 cas de pyélonéphrite
- 1 cas de septicémie fatale.

Le rituximab en association avec les immunoglobulines (IgIV) chez 11 patients (Ahmed 2006) a permis une rémission totale d'une majorité des cas sur une période variant de 22 à 37 mois (période la plus longue en association avec les IgIV).

Quelques cas publiés ainsi que trois études ouvertes font état d'une amélioration clinique des patients en échec ou en cas de contre-indication aux traitements conventionnels.

L'utilisation du rituximab est temporairement acceptable en seconde intention chez les patients ayant un pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

Effet du rituximab dans le pemphigus

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères de jugement	Résultats
Arin (2005)	Série de cas N=5	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines	3 ans	Rémission des lésions cutanéomuqueuses Durée de la rémission	Rémission au moins 8 semaines dans les 12 mois suivant le traitement par rituximab.n=3 Rémission de plus de 50% des lésions : n=2. <u>Tolérance</u> : pas d'EI grave
Morrison (2004)	Série de cas N=3	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines	9 à 18 mois	Rémission clinique Taux d'AC anti-épiderme	Rémission complète : n=2 Rémission partielle : n=1 <u>Tolérance</u> : 1 décès par pneumocystose pulmonaire
Dupuy (2004)	Série de cas N=3	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines	10 à 17 mois	Activité clinique de la maladie Taux sérique des AC anti-épiderme	Réponse complète clinique avec négativation du taux des AC : n=2 Réponse clinique partielle (2 ^{ème} cure de rituximab) avec diminution du taux des AC : n=1 <u>Tolérance</u> : Pneumopathie (n=1), œdème facial (n=1)
Joly (2007)	Ouverte N=21 patients résistants, dépendants aux corticoïdes ou en cas de contre-indication	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines Prednisone	34 mois	Complète rémission des lésions Nombre de rechutes Durée de la rémission Taux d'AC anti-épiderme Diminution de la dose de corticoïdes	-Réponse au rituximab dans les 3 mois suivant le traitement : 86% (95% IC : 64-94%) -Rémission complète sur toute la durée de l'étude : 95% -Rechute : 45 % après 18.9+/-7.9 mois -Diminution de la dose de corticoïdes : . p = 0.04 chez les résistants aux corticoïdes . p= 0.007 chez les dépendants aux stéroïdes <u>Tolérance</u> : 1 cas de pyélonéphrite et 1 cas de septicémie fatale et
Ahmed (2006)	Ouverte N=11 résistants aux corticoïdes et immunosuppresseurs	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 3 semaines et 2g/kg d'IgIV la 4 ^{ème} semaine Puis une perfusion de RTX et d'IgIV tous les mois pendant 4 mois consécutifs	37 mois	Taux sérique des AC contre les kératinocytes et les cellules B	-Rémission : 9/11 avec durée de rémission de 22 à 37 mois en moyenne -Taux d'anticorps IgG4 antikératinocytes corrélé à l'activité de la maladie -↓ Cellules B périphériques sous traitement puis retour à la normale.
Marzano (2007)	Ouverte N=6 (patients en échec thérapeutique)	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	18 mois		Réponse complète : - 3 patients ayant un pemphigus foliacé - 1 patient ayant un pemphigus cutanéomuqueux vulgaires

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1- Arin MJ, Hunzelmann Anti-B- cell-directed immunotherapy (rituximab) in the treatment of refractory pemphigus--an update. N. Eur J Dermatol. 2005 Jul-Aug;15(4):224-30.

2- Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). J Am Acad Dermatol. 2004 Nov;51(5):817-9.

3- 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.

4- 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.

5- 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

6- 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.

Groupe de travail

Professeur LEBBE Céleste, dermatologue, Paris
Professeur REVUZ Jean, dermatologue, Créteil
Professeur BEANI Jean-Claude, dermatologue, Grenoble
Professeur DRENO Brigitte, dermatologue, Nantes
Docteur FLAGEUL Béatrice, dermatologue, Paris

Docteur JEAN-PASTOR Marie-Joseph dermatologue, Marseille
Docteur Brigitte MILPIED-HOMSI, dermatologue, Bordeaux
Docteur POLI Florence, dermatologue, Créteil

Groupe de lecture

SFD (Société Française de Dermatologie)
Docteur BOULINGUEZ Serge
Professeur CHOSIDOW Olivier, dermatologue, Paris
Docteur MAHE Emmanuel, dermatologue, Paris
Professeur HACHULLA Eric, dermatologue, Paris
Professeur TAIEB Alain, dermatologue, Bordeaux
Professeur CAMBAZART Frédéric, dermatologue, Saint-Etienne

Professeur DELAPORTE Emmanuel, dermatologue, Lille
Professeur RICHARD MARIE-Aleth, dermatologue, Marseille
Docteur VIGAN Martine, dermatologue, Besançon
Professeur BERNARD Philippe, dermatologue, Reims
Professeur JULLIEN Denis, dermatologue, Lyon
Professeur CLAUDY Alain, dermatologue, Lyon

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 6 septembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

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.

Comment in: *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):605-7.

BACKGROUND: The combination of multiple cycles of rituximab and intravenous immune globulins has been reported to be effective in patients with severe pemphigus. The aim of this study was to assess the efficacy of a single cycle of rituximab in severe types of pemphigus. **METHODS:** We studied 21 patients with pemphigus whose disease had not responded to an 8-week course of 1.5 mg of prednisone per kilogram of body weight per day (corticosteroid-refractory disease), who had had at least two relapses despite doses of prednisone higher than 20 mg per day (corticosteroid-dependent disease), or who had severe contraindications to corticosteroids. The patients were treated with four weekly infusions of 375 mg of rituximab per square meter of body-surface area. The primary end point was complete remission 3 months after the end of rituximab treatment; complete remission was defined as epithelialization of all skin and mucosal lesions. **RESULTS:** Eighteen of 21 patients (86%; 95% confidence interval, 64 to 97%) had a complete remission at 3 months. The disease relapsed in nine patients after a mean of 18.9+/-7.9 months. After a median follow-up of 34 months, 18 patients (86%) were free of disease, including 8 who were not receiving corticosteroids; the mean prednisone dose decreased from 94.0+/-10.2 to 12.0+/-7.5 mg per day (P=0.04) in patients with corticosteroid-refractory disease and from 29.1+/-12.4 to 10.9+/-16.5 mg per day (P=0.007) in patients with corticosteroid-dependent disease. Pyelonephritis developed in one patient 12 months after rituximab treatment, and one patient died of septicemia 18 months after rituximab treatment. These patients had a profound decrease in the number of circulating B lymphocytes but normal serum levels of IgG. **CONCLUSIONS:** A single cycle of rituximab is an effective treatment for pemphigus. Because of its potentially severe side effects, its use should be limited to the most severe types of the disease. (ClinicalTrials.gov number, NCT00213512 [ClinicalTrials.gov]). Copyright 2007 Massachusetts Medical Society.

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

BACKGROUND: Pemphigus vulgaris is a potentially fatal autoimmune mucocutaneous blistering disease. Conventional therapy consists of high-dose corticosteroids, immunosuppressive agents, and intravenous immune globulin. **METHODS:** We studied patients with refractory pemphigus vulgaris involving 30% or more of their body-surface area, three or more mucosal sites, or both who had inadequate responses to conventional therapy and intravenous immune globulin. We treated the patients with two cycles of rituximab (375 mg per square meter of body-surface area) once weekly for 3 weeks and intravenous immune globulin (2 g per kilogram of body weight) in the fourth week. This induction therapy was followed by a monthly infusion of rituximab and intravenous immune globulin for 4 consecutive months. Titers of serum antibodies against keratinocytes and numbers of peripheral-blood B cells were monitored. **RESULTS:** Of 11 patients, 9 had rapid resolution of lesions and a clinical remission lasting 22 to 37 months (mean, 31.1). All immunosuppressive therapy, including prednisone, could be discontinued before ending rituximab treatment in all patients. Two patients were treated with rituximab only during recurrences and had sustained remissions. Titers of IgG4 antikeratinocyte antibodies correlated with disease activity. Peripheral-blood B cells became undetectable shortly after initiating rituximab therapy but subsequently returned to normal values. Side effects that have been associated with rituximab were not observed, nor were infections. **CONCLUSIONS:** The combination of rituximab and intravenous immune globulin is effective in patients with refractory pemphigus vulgaris. Copyright 2006 Massachusetts Medical Society.

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.

BACKGROUND: Pemphigus is a severe blistering disorder caused by autoantibodies to desmogleins 1 and 3. Because some patients with pemphigus never enter into remission, new immunosuppressants are warranted. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody binding to the CD20 antigen on B cells, which proved to be effective in recalcitrant pemphigus. **OBJECTIVES:** To evaluate the efficacy and safety of rituximab in refractory pemphigus and to investigate its effects on the autoantibody profile. **PATIENTS AND METHODS:** Six patients with recalcitrant pemphigus were treated. Rituximab was administered intravenously at a dosage of 375 mg/m² body surface once weekly for 4 weeks. **RESULTS:** Three pemphigus foliaceus patients and 1 with mucocutaneous pemphigus vulgaris (PV) showed complete response over a follow-up period of up to 18 months. In one oral PV, control of the disease was achieved using pulse therapy with cyclophosphamide following rituximab withdrawal. In one PV with vegetating features, good improvement was obtained after 6 rituximab infusions. All patients tolerated the treatment well. Anti-desmoglein autoantibodies significantly decreased only in pemphigus foliaceus. **CONCLUSIONS:** This study highlights that rituximab is a valuable drug for refractory pemphigus, although the response of mucous membranes and cutaneous folds may be delayed.

RITUXIMAB

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

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une

hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

L'incidence de la GVHD chronique s'élève à 400-500 patients/an en France .La GVHD chronique ressemble dans son mode d'expression à certaines maladies systémiques.

La GVHDc se produit chez environ 33 % des receveurs ayant reçu un greffon géno-identique, et chez 49 % des receveurs ayant reçu un greffon non apparenté. Les facteurs de risque de survenue sont l'âge élevé du patient ou du donneur, le degré de compatibilité tissulaire, l'utilisation d'un greffon issu d'un donneur non apparenté, l'utilisation de CSP (cellules souches périphériques) par rapport aux CSM (cellules souches médullaires), la survenue d'une GVHDa préalable et des injections de lymphocytes du donneur. La déplétion en cellules T du greffon est associée à une incidence significativement plus basse de la survenue de GVHDa ou GVHDc. Environ 10 à 15 % des patients atteints de GVHDc meurent de complications liées à des infections, ou à l'immunosuppression.

Une étude rétrospective (Zaja, 2007) sur 38 patients ayant une GVHD chronique depuis 23 mois [2-116 mois] a montré une amélioration globale des manifestations cliniques dans 65% des cas.

Un essai ouvert (Cutler, 2006) mené chez 21 patients ayant une maladie chronique du greffon contre l'hôte cortico-résistante traitée par 1 à 3 cycles de 4 semaines a montré une efficacité du rituximab avec 60% de réponse partielle et 10% de réponse complète. Le rituximab a permis de réduire la dose de prednisolone de 40 à 10 mg/j.

Toutes les séries de cas montrent une amélioration avec un pourcentage de répondeurs > 50% sans problème de tolérance particulier.

Trois essais cliniques sont en cours : un essai clinique évalue le rituximab dans le traitement curatif de la GVHD chronique. Deux essais cliniques évaluent le rituximab en prophylaxie de la GVHD chronique après greffe de moëlle.

En raison de la gravité de la maladie et malgré un faible niveau de preuve, l'utilisation du rituximab paraît temporairement acceptable dans le traitement de la GVHD chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée.

Effet du rituximab dans la maladie du greffon contre l'hôte

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Zaja (2007)	Rétrospective N= 38 GVHD réfractaire		11 mois	Réponse complète (CR): résolution des manifestations cliniques de l'organe impliqué	CR : n=9 (24%) Amélioration significative : n=65% Survie à 2 ans : 76% Décès : n=8 . progression de la maladie : n=3 . rechute : n=1 . infection : n=3 . mort subite : n=1
Cutler (2006)	Ouverte N=21	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines avec éventuel 2 ^{ième} ou 3 ^{ième} cycle	15 mois [7.9-19.2]	Réponse clinique (complète ou partielle) ↓ corticothérapie et immunosuppresseurs	Répondeurs : n=14/21 (70%) Répondeurs complets : n=2/21 (9.5%) ↓ prednisone de 40 mg/jour à 10 mg/jour (p=0.0001) <u>Tolérance :</u> EI infectieux : n=6/21 (28%)
Ratanatharathorn (2003)	Série de cas N=8 GVHD réfractaire	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pdt 4 semaines	22 mois [104 à 846 jours]	Réponse clinique	Répondeurs : n=4/8 (50%) <u>Tolérance :</u> Troubles respiratoires lors de l'injection n=1
Canninga-van Dijk (2004)	Série de cas N=6 GVHD réfractaire	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines ; en cas de réponse incomplète 12 semaines plus tard, 2 ^{ième} voire 3 ^{ième} cycle de rituximab.	?	-Amélioration cutanée et de la cavité buccale à 8 et 12 semaines après le traitement. - Biopsie cutanée 8 semaines après la fin du traitement - Taux Ig, bilan hépatique	Efficacité : - Amélioration cutanée : n=5/6 (83%) - Amélioration incomplète après 1 ^{er} cycle : n=3/6 (50%) - Taux d'Ig non modifié après traitement - rechute hémopathie n=2/6 (à 20 et 16 mois après traitement) <u>Tolérance :</u> pas de complications infectieuses

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Bornhaeuser (2004)	Abstract Etude cas- témoins (rituximab avant allogreffe de moëlle en prévention GVHD chronique) N rituximab=44	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pendant 4 à 8 semaines	24 mois (médiane)	- Survie globale - Mortalité - Incidence GVHD aiguë et GVHD chronique	- Pas de différence significative sur la survie. - Incidence GVHD aiguë et chronique significativement plus élevée dans le groupe non prétraité par le rituximab (88% vs 63%, p=0.03 ; 52% vs 23%, p=0.02) Pas de donnée de tolérance

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1- Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, Van Lint MT, Filì C, Scimè 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.

2- Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo SB, Bienfang D, Klickstein LB, Levin J, Miller K, Reynolds C, Macdonell R, Pasek M, Lee SJ, Ho V, Soiffer R, Antin J, Ritz J, Alyea E. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-vs.-host disease. Blood. 2006 March 21.

3- 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; 8:505-11.

4- Canninga-van Dijk M., van der Straaten H., Fijnheer R., Sanders C., van den Tweel J., Verdonck L. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 2004; 104 (8); 2603-2606.

5- Bornhaeuser M., Schwerdtfeger R., Kroschinsky F. Pretreatment with rituximab reduces the incidence of chronic graft-versus-host-disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with B cell lymphoma. Blood 2004 ; 104 (11) : abstract 1233.

Groupe de travail

Pr SOCIE Gérard, hématologue, Paris
Dr FRANÇOIS Sylvie hématologue, Angers
Pr TRON François, immunologiste, Rouen
Pr KESSLER Michèle, néphrologue, Nancy

Pr SAMUEL Didier, hépatologue, Villejuif
Dr GUILLEMAIN Romain, anesthésiste-réanimateur
Paris

Groupe de lecture

Pr BLAISE Didier, immunologiste, Marseille
Pr BUZYN LEVY Agnès, hématologue, Paris
Pr DECONINCK Eric, hématologue, Besançon
Pr DREYFUS François, hématologue, Paris
Dr FOUILLARD Loïc, hématologue, Paris
Pr GORIN Norbert-Claude, hématologue, Paris
Pr IFRAH Norbert, hématologue, Angers
Pr LEMOINE François, immunologiste, Paris

Pr MICHALLET Mauricette, hématologue, Lyon
Pr MILPIED Noël, hématologue, Bordeaux
Dr REMAN Oumedaly, hématologue, Caen
Dr ROCHA Vanderson, hématologue, Paris
Pr TOURAINE Jean -Louis, immunologiste, Lyon
Pr VERNANT Jean-Paul, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 8 Novembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, Van Lint MT, Fili C, Scimè 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.

The anti-CD20 chimaeric monoclonal antibody Rituximab has recently been shown to induce significant clinical response in a proportion of patients with refractory chronic graft-versus-host disease (cGVHD). We now report 38 patients, median age 48 years (22-61), receiving Rituximab for refractory cGVHD, assessed for clinical response and survival. Median duration of cGVHD before Rituximab was 23 months (range 2-116), the median number of failed treatment lines was 3 (range 1 to > or =6) and the median follow-up after Rituximab was 11 months (1-88). Overall response rate was 65%: skin 17/20 (63%), mouth 10/21 (48%), eyes 6/14 (43%), liver 3/12 (25%), lung 3/8 (37.5%), joints 4/5, gut 3/4, thrombocytopenia 2/3, vagina 0/2, pure red cell aplasia 0/1 and, myasthenia gravis 1/1. During the study period 8/38 died: causes of death were cGVHD progression (n=3), disease relapse (n=1), infection (n=3), sudden death (n=1). The actuarial 2 year survival is currently 76%. We confirm that Rituximab is effective in over 50% of patients with refractory cGVHD and may have a beneficial impact on survival.

Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo SB, Bienfang D, Klickstein LB, Levin J, Miller K, Reynolds C, Macdonell R, Pasek M, Lee SJ, Ho V, Soiffer R, Antin J, Ritz J, Alyea E. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-vs.-host disease. Blood. 2006 March 21.

B cells may be implicated in the pathophysiology of chronic GVHD, as evidenced by antibody production against sex-mismatched, Y chromosome-encoded minor HLA antigens in association with chronic GVHD. We therefore designed a phase I-II study of anti-B cell therapy with rituximab in steroid-refractory chronic GVHD. Twenty-one patients were treated with thirty-eight cycles of rituximab. Rituximab was tolerated well, and toxicity was limited to infectious events. The clinical response rate was 70%, including two patients with complete responses. Responses were limited to patients with cutaneous and musculoskeletal manifestations of chronic GVHD and were durable through one year after therapy. The median dose of prednisone among treated subjects fell from 40 mg/day to 10 mg/day, one year after rituximab therapy (p=0.0001). A chronic GVHD symptom score improved in the majority of treated patients. Antibody titers against Y chromosome-encoded minor HLA antigens fell and remained low while titers against infectious antigens (EBV, tetanus) remained stable or rose during the treatment period. We conclude that specific anti-B cell therapy with rituximab may be beneficial for patients with steroid-refractory chronic GVHD.

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; 8:505-11.

We reviewed the clinical outcome of 8 patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease (GVHD) who received an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab). Rituximab was given by intravenous

infusion at a weekly dose of 375 mg/m² for 4 weeks. All patients had received extensive treatment with various immunosuppressive agents; 6 patients had also received extracorporeal photopheresis. All patients had extensive chronic GVHD with diffuse or localized sclerodermoid GVHD and xerophthalmia. Other extracutaneous involvements included cold agglutinin disease with the Raynaud phenomenon, membranous glomerulonephritis, and restrictive or obstructive lung disease. Four patients responded to treatment with ongoing resolution or improvement ranging from 265 to 846 days after therapy, despite recovery of B cells in 3 patients. Rituximab seems to have significant activity in the treatment of refractory chronic GVHD and should be considered for further study in patients with early disease. This study suggests a participating role of B cells in the pathogenesis of chronic GVHD.

Canninga-van Dijk M., van der Straaten H., Fijnheer R., Sanders C., van den Tweel J., Verdonck L. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104 (8); 2603-2606.

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is an important determinant of long-term morbidity and mortality in allogeneic stem cell transplantation patients. Because cGVHD has clinical, histologic, and laboratory findings of autoimmune diseases and anti-B-cell therapy has shown efficacy in autoimmune diseases, we hypothesized that monoclonal anti-CD20 antibody therapy might improve patients with cGVHD. We treated 5 men and 1 woman with therapy-refractory extensive cGVHD with anti-CD20 monoclonal antibody. Intravenous infusion was given at a weekly dose of 375 mg/m² for 4 weeks. In case of incomplete clinical response, additional courses of 4 weeks were given. Five patients responded to treatment with marked clinical, biochemical, and histologic improvement. One patient failed to respond. Anti-CD20 monoclonal antibody seems to be effective in cGVHD. A controlled trial is mandatory to confirm these results. The outcome of this study suggests a participating role of B cells in the pathogenesis of cGVHD.

Bornhaeuser M., Schwerdtfeger R., Kroschinsky F. Pretreatment with rituximab reduces the incidence of chronic graft-versus-host-disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with B cell lymphoma. *Blood* 2004 ; 104 (11) : abstract 1233.

The use of anti-B cell antibodies before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) induces a depletion of recipient B cells. This leads to a reduction of the number of potential antigen presenting cells and thereby might hamper the induction phase of graft-versus-host disease (GvHD). The humanized anti-CD20 antibody Rituximab has been used with increasing frequency to treat patients with B cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Only recently, several investigators have reported on the efficacy of Rituximab for the treatment of chronic GvHD. We therefore hypothesized, that patients who received Rituximab before being scheduled for allogeneic HSCT may have a decreased risk of GvHD. A retrospective analysis in 72 patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for indolent (n=18), aggressive (n=45) B cell lymphoma or mantle cell lymphoma (n=9) was performed at two centres. Whereas 28 patients had received chemotherapy only before allogeneic HSCT, 44 patients had received 4-8 (median 6) cycles of 375 mg/m² Rituximab before the start of conditioning therapy. Patient characteristics were comparable except for a higher proportion of unrelated donors (73% vs. 54%) and a higher median age (48 vs. 42 years) in the cohort with Rituximab pre-treatment. In addition the proportion of patients having received a previous autologous transplantation was higher (63% vs. 46%) and therefore more recipients received dose reduced conditioning before allogeneic transplantation (70% vs. 50%) in the Rituximab group. With a median follow-up of 24 months for all patients, no significant differences in overall survival, progression-free survival and treatment-related mortality could be detected between both groups. Although the proportion of transplants from unrelated donors was lower in the No-Rituximab group, the rate of acute GvHD grade I-IV was higher (88% vs. 63%, p=0.03). The incidence of grade II-IV and grade III-IV GvHD was not significantly different between both cohorts. Chronic GvHD occurred more often in patients who had not received Rituximab before allogeneic transplantation (52% vs. 23%, p=0.02). Although the retrospective nature of our study does not allow to draw definitive conclusions, the rate of chronic GvHD seems to be lower when anti-CD20 treatment is performed before allogeneic HSCT. Prospective studies incorporating Rituximab for the prophylaxis and therapy of GvHD are warranted.

RITUXIMAB

Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une

hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) sont définies par l'association d'une anémie, de signes d'hémolyse et la mise en évidence d'autoanticorps fixés sur la membrane des hématies. La survenue d'une AHA est un événement rare puisque l'incidence annuelle est estimée entre 1/35 000 à 1/80 000 nouveaux cas par an en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. D'après les plus grandes séries de la littérature, environ 45 % des AHA sont considérées comme primitives ou « idiopathiques », 40 % sont considérées comme « secondaires » ou associées à une maladie sous-jacente, environ 15 % enfin sont imputables à une prise médicamenteuse. Les AHA peuvent survenir à tout âge, avec une discrète prédominance féminine (60 % de femmes), les formes idiopathiques s'observent plus souvent chez l'adulte jeune de 15 à 40 ans, la proportion des formes secondaires augmentant avec l'âge des patients.

L'analyse de la littérature rapporte uniquement des séries de cas : le taux de réponse moyen est de 73 % sur une durée moyenne de 13 mois, chez 69 patients ayant une AHA.

Dans l'état actuel des connaissances, la balance bénéfice-risque n'est pas favorable à la prescription de rituximab en première intention dans l'AHA.

Les données d'efficacité disponibles reposent sur un niveau de preuve faible et le risque infectieux, potentiellement grave et non acceptable dans une hémopathie non maligne, nécessite d'être évalué. Cependant, en raison de la gravité de la maladie, la prescription de rituximab est temporairement acceptable en traitement de dernière ligne en cas d'AHA (y compris les AHA avec agglutinines froides) cortico-résistante et en rechute après splénectomie.

Il serait souhaitable qu'une stratégie globale de l'AHA soit élaborée.

Effet du rituximab dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHA)

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Narat (2005)	Série de cas N=11	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	?	Réponse complète (RC): résolution de l'anémie (Hb>13g/dl chez l'homme et >12g/dl chez la femme) et de l'hémolyse Réponse partielle (RP) : Hb ↑ d'au moins 2g/dl + arrêt traitement concomitant	RC + RP: n=7/11 (64%) RC: n=3/11 (27%) RP: n=4/11 (36%) Durée médiane de la réponse : 11 mois (2.5-20) Tolérance : Sepsis sévère avec décès chez un patient avec LLC
Shanafelt (2003)	Série de cas N=9	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine	?	Réponse complète (RC):	RC : n=2/5 (40%)

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	. n = 4 patients avec le syndrome d'EVANS (purpura thrombocytopénique idiopathique + anémie hémolytique auto-immune) . n = 5 patients avec AHAI	pendant 4 semaines		taux Hb ↑ d'au moins 1.5g/dl + taux Hb > 10g/dl au moins 1 mois après ttt	Pas de donnée de tolérance Rituximab : traitement de 3 ^{ème} ligne après échec de la corticothérapie et de la splénectomie
Zecca (2003)	Série de cas N=15 enfants	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine pendant 3 semaines + Ig IV pendant 6 mois	Médiane : 13 mois (7-28)	Réponse au 2 ^{ème} mois : taux Hb ↑ d'au moins 1.5g/dl + ↓ 50% du taux de réticulocytes	Réponse : n=13/15 (87%) ↑ significative du taux Hb au 2 ^{ème} mois post-traitement (de 7.7 à 11.8g/dl ; p<0.001) Rechutes : n=3/15 (à 7, 8 et 10 mois après traitement) contrôlées par 2 ^{ème} cycle de rituximab <u>Tolérance :</u> infection à VZV (n=1)
Gupta (2002)	Série de cas N=8 Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et AHAI	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine + cyclophosphamide + dexaméthasone pdt 4 semaines jusque réponse clinique	Médiane : 21 mois (15-27)	Taux Hb	Réponse : 8/8 Médiane Hb post-ttt : 14.2g/dl Durée moyenne de réponse : 13 mois Rechutes : n=5/8 (62%), réponse maintenue avec 2 ^{ème} cycle de dexaméthasone <u>Tolérance :</u> Neutropénie (n=1)
Quartier (2001)	Série de cas N=6 enfants	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	15 à 22 mois	Taux normaux Hb et de réticulocytes 4 mois posttraitement	Rémission complète : n=6/6 <u>Tolérance :</u> pyélonéphrite (n=1) et bronchite (n=1) d'évolution favorable sous antibiothérapie

Effet du rituximab dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) avec agglutinines froides

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Berentsen (2004)	Ouverte N=27	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine à J1, 8, 15 et 22		<i>Réponse complète (RC)</i> : résolution de l'anémie (Hb > 13g/dl chez l'homme et > 12g/dl chez la femme) et de l'hémolyse au moins 4 semaines après le rituximab <i>Réponse partielle (RP)</i> : taux Hb ↑ d'au moins 2g/dl + arrêt traitement concomitant	RC n=1 RP : n=19 Non répondeur : n=17 <u>Tolérance :</u> Douleurs musculaires : n=1 Neutropénie transitoire : n=1 2 décès dans le groupe non-répondeurs
Schollkopf (2006)	Série de cas N=20	Rituximab : 375 mg/m ² /semaine à J1, 8, 15 et 22	48 sem	<i>Réponse complète (RC)</i> : résolution de l'anémie (Hb > 13g/dl chez l'homme et > 12g/dl chez la femme) et de l'hémolyse au moins 4 semaines après le rituximab <i>Réponse partielle (RP)</i> : taux Hb ↑ d'au moins 2g/dl + arrêt traitement concomitant	RC + RP : n=9/16 (56%) RC : n=1/16 (6%) RP : n=8/16 (50%) <u>Tolérance:</u> Aucun effet indésirable grave

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1- Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005 Sep; 90(9):1273-4.

2- Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. *Mayo Clin Proc*. 2003 Nov; 78(11):1340-6.

3- 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.

4- Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, Rai KR. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Leukemia*. 2002 Oct; 16(10):2092-5.

5- Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358(9292):1511-3.

6- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shamma FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutination. *Leuk Lymphoma*. 2006 Feb; 47(2):253-60.

7- 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.

Groupe de travail

Pr SOCIE Gérard, hématologue, Paris
Dr FRANÇOIS Sylvie hématologue, Angers
Pr TRON François, immunologue, Rouen
Pr KESSLER Michèle, néphrologue, Nancy

Pr SAMUEL Didier, hépatologue, Villejuif
Dr GUILLEMAIN Romain, anesthésiste-réanimateur
Paris

Groupe de lecture

Pr BLAISE Didier, immunologiste, Marseille
Pr BUZYN LEVY Agnès, hématologue, Paris
Pr DECONINCK Eric, hématologue, Besançon
Pr DREYFUS François, hématologue, Paris
Dr FOUILLARD Loïc, hématologue, Paris
Pr GORIN Norbert-Claude, hématologue, Paris
Pr IFRAH Norbert, hématologue, Angers

Pr LEMOINE François, immunologiste, Paris
Pr MICHALLET Mauricette, hématologue, Lyon
Pr MILPIED Noël, hématologue, Bordeaux
Dr REMAN Oumedaly, hématologue, Caen
Dr ROCHA Vanderson, hématologue, Paris
Pr TOURAINE Jean—Louis, immunologiste, Lyon
Pr VERNANT Jean-Paul, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 8 Novembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005 Sep; 90(9):1273-4.

We report the results of four cycles of rituximab therapy in eleven patients with chronic warm antibody type autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and six patients with chronic idiopathic thrombocytopenia (ITP). The overall response rate was 64% in the AIHA group (3 complete responses and 4 partial responses) and 83% in the ITP group (4 complete responses, 1 partial response). Responses in AIHA patients with underlying lymphoproliferative disorders receiving rituximab with chemotherapy were generally better sustained, whereas responses in ITP were often transient

Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003 Nov; 78(11):1340-6.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of rituximab for the treatment of adult patients with immune cytopenia, including idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. **PATIENTS AND METHODS:** We retrospectively reviewed the medical charts of all patients treated with rituximab for immune cytopenia at the Mayo Clinic in Rochester, Minn, through January 1, 2003. Fourteen patients (median age at first diagnosis, 51 years; range, 21-79 years) were identified who received 1 or more treatment courses of rituximab for treatment of refractory ITP (12 patients), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) (5 patients), or both ITP and AIHA (classified as Evans syndrome) (4 patients). Data regarding age, diagnosis, date of diagnosis, previous treatments, comorbid conditions, blood cell counts before taking rituximab, number of rituximab treatments, and response to treatment were extracted and analyzed. **RESULTS:** Of 12 patients treated for ITP, 6 were receiving corticosteroid-based treatment either alone or combined with other immunosuppressive therapy at the time they received rituximab. Complete remission occurred in 5 (42%) of 12 patients with ITP and in 2 (40%) of 5 patients with AIHA. Response to rituximab in patients with Evans syndrome was seen in either ITP or AIHA, but not both. Complete response was often durable in ITP. Responses were seen in both splenectomized and nonsplenectomized patients. **CONCLUSIONS:** Our findings, considered with the results of other studies, suggest that rituximab deserves early consideration as salvage therapy for immune cytopenias that are refractory to both corticosteroid treatment and splenectomy. This series represents the largest series of adult patients with AIHA and Evans syndrome.

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.

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in children is sometimes characterized by a severe course, requiring prolonged administration of immunosuppressive therapy. Rituximab is able to cause selective in vivo destruction of B lymphocytes, with abrogation of antibody production. In a prospective study, we have evaluated the use of rituximab for the treatment of AIHA resistant to conventional treatment. Fifteen children with AIHA were given rituximab, 375 mg/m²/dose for a median of 3 weekly doses. All patients had previously received 2 or more courses of immunosuppressive therapy; 2 patients had undergone splenectomy. After completing treatment, all children received intravenous immunoglobulin for 6 months. Treatment was well tolerated. With a median follow-up of 13 months, 13 patients (87%) responded, whereas 2 patients did not show any improvement. Median hemoglobin levels increased from 7.7 g/dL to a 2-month posttreatment level of 11.8 g/dL (P <.001). Median absolute reticulocyte counts decreased from 236 to 109 x 10⁹/L (P <.01). An increase in platelet count was observed in patients with concomitant thrombocytopenia (Evans syndrome). Three responder patients had relapse, 7, 8, and 10 months after rituximab infusion, respectively. All 3 children received a second course of rituximab, again achieving disease remission. Our data indicate that rituximab is both safe and effective in reducing or even abolishing hemolysis in children with AIHA and that a sustained response can be achieved in the majority of cases. Disease may recur, but a second treatment course may be successful in controlling the disease.

Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, Rai KR. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2002 Oct; 16(10):2092-5.

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a well known complication of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Steroids are the first line of treatment and there are limited effective treatment options for steroid refractory AIHA of CLL. Rituximab, an active agent against B cell malignancies, has also been noted to be active in certain autoimmune hematologic disorders. We used a combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) in eight CLL patients with steroid refractory AIHA. Rituximab was given at a dose of 375 mg/m² i.v. on day 1 (D-1). Cyclophosphamide was given at a dose of 750 mg/m² on D-2. Twelve mg of dexamethasone was given i.v. on D-1, D-2 and orally from D-3 to D-7. Cycles were repeated every 4 weeks till the best response. Response in AIHA was evaluated by frequent blood counts and Coombs test. All eight patients achieved a remission of their AIHA. Median pretreatment hemoglobin was 8.3 g/dl and post-treatment hemoglobin was 14.3 g/dl. Five patients converted to Coombs negative after RCD. Median duration of response was 13 months (7-23+). Retreatment with RCD was also effective in achieving a response on relapse of AIHA. Our results indicate that a rituximab-based combination regimen (RCD) is highly effective in treating steroid refractory AIHA of CLL.

Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358(9292):1511-3.

Autoimmune haemolytic anaemia commonly has a severe course in young children, thus requiring multiple immunosuppressive treatments. Five children with refractory idiopathic autoimmune haemolytic anaemia, and one child with the disease after bone-marrow transplantation, were treated with rituximab—a monoclonal antibody against CD20. Tolerance of the treatment was good. However, circulating B cells were absent and hypogammaglobulinaemia was seen for 9 months after treatment. All patients remained in complete remission 15-22 months after the start of rituximab therapy. Corticosteroids and immunosuppressive drugs were stopped or their dose markedly reduced. We suggest that rituximab could be a valuable treatment for autoimmune haemolytic anaemia, although a long-lasting but transient B-cell deficiency develops.

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammas FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2925-8

Conventional therapies for primary chronic cold agglutinin disease (CAD) are ineffective, but remissions after treatment with the anti-CD20 antibody rituximab have been described in a small, prospective trial and in some case reports. In this study we report on 37 courses of rituximab administered prospectively to 27 patients. Fourteen of 27 patients responded to their first course of rituximab, and 6 of 10 responded to re-treatment. In both groups combined, responses were achieved after 20 of 37 courses, giving an overall response rate of 54%. We observed 1 complete and 19 partial responses. Two nonresponders and 3 patients who experienced relapse received second-line therapy with interferon-alpha combined with a new course of rituximab, and 1 nonresponder and 2 patients who experienced relapse achieved partial responses. Responders achieved a median increase in hemoglobin levels of 40 g/L (4 g/dL). Median time to response was 1.5 months, and median observed response duration was 11 months. We conclude that rituximab is an effective and well-tolerated therapy for CAD. Histologic and flow cytometric findings suggest that some of the effect may be mediated by mechanisms other than the elimination of clonal lymphocytes. We were unable to predict responses from the hematologic, immunologic, or histologic parameters before therapy.

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

Chronic cold agglutinin disease (CAD) is an acquired autoimmune hemolytic anemia. Previous therapeutic modalities, including alkylating cytostatics, interferon and prednisolone, have been disappointing. However, several case reports and small-scaled studies have demonstrated promising results after treatment with rituximab. We performed a phase II multicentre trial to investigate the effect of rituximab in CAD, including 20 patients studied from October 2002 until April 2003. Thirteen patients had idiopathic CAD and seven patients had CAD associated with a malignant B-cell lymphoproliferative disease. Rituximab was given in doses of 375 mg/m² at days 1, 8, 15 and 22. Sixteen patients were followed up for at least 48 weeks. Four patients were excluded after 8, 16, 23 and 28 weeks for reasons unrelated to CAD. Nine patients (45%) responded to the treatment, one with complete response (CR), and eight with partial response. Eight patients relapsed, one patient was still in remission at the end of follow-up. There were no serious rituximab-related side-effects. Our study confirms previous findings of a favourable effect of rituximab in patients with CAD. However, few patients will obtain CR and, in most patients, the effect will be transient.

RITUXIMAB

Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/ mm³) en cas de :

- **contre-indication ou échec ou rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV**
- et**
- **contre-indication ou échec à la splénectomie.**

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines
- Infections sévères évolutives
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP) :

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab. Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Traitement associé :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles du rituximab avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement :

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Le Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI) est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 150x10⁹/L) due à la présence d'anticorps antiplaquettes. L'incidence chez l'adulte est estimée à 1,6/100 000/an. Il existe une prédominance féminine modérée avec un sexe ratio voisin de 1,3. Le PTI peut survenir à tout âge mais présente deux pics d'incidence chez l'enfant, et chez l'adulte jeune. L'évolution est aiguë dans 80% des cas chez l'enfant avec une guérison en quelques semaines. Elle est au contraire chronique (évolution supérieure à 6 mois) chez 70% des adultes. Le PTI est asymptomatique dans 1/3 des cas et découvert fortuitement à l'occasion d'un examen sanguin systématique. Il se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux qui ne survient que lorsque les plaquettes sont inférieures à 30x10⁹/L.

Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

Trois études ouvertes ainsi que plusieurs séries de cas publiés font état de l'utilisation du rituximab à la dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines avec une réponse complète (généralement définie comme une remontée du taux de plaquettes supérieur à 150x10⁹/L) chez 30% (en moyenne) des patients et une réponse partielle (généralement définie comme une remontée du taux de plaquettes supérieur à 50x10⁹/L) chez 20% (en moyenne) des patients. L'étude prospective récente de Garcia-Chavez réalisée sur 5 ans chez 18 adultes confirme ces chiffres avec une réponse complète et partielle de 28% et une réponse minimale de 22%. La réponse s'est maintenue chez 67% des patients.

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander le rituximab en première intention dans le purpura thrombopénique idiopathique. Néanmoins, la prescription de rituximab peut être considérée comme temporairement acceptable en cas de purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/mm³) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie.

Effet du rituximab dans le purpura thrombopénique idiopathique réfractaire

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Saleh (2000)	Ouverte N=13	Rituximab : - Groupe 1 : 50 mg/m ² /sem puis 150 mg/m ² /sem pdt 4 sem - Groupe 2 : 150 mg/m ² /sem puis 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	4 mois	RC : plaquettes > 150x10 ⁹ /L RP : plaquettes > 75x10 ⁹ /L en l'absence de corticoïdes ou plaquettes > 100x10 ⁹ avec corticothérapie et maintenue pendant au moins 4 semaines	RC : 2/13 (15%) RP : 1/13 (7%) Tolérance : Fièvre et frissons lors de l'injection, pas d'EI* rapporté

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Stasi (2001)	Série de cas N=25	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	6 à 27 mois	<u>Réponse à 4 semaines</u> : - RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L - RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L - RM : plaquettes<50x10 ⁹ /L	RC : n=5/25 (20%) RP : n=5/25 (20%) RM : n=3/25 Réponse maintenue à >6M : n=7/25 (28%) Tolérance : Infections bactériennes à >1an, respiratoires (n=16), urinaires (n=2), gastro- intestinale (n=1). Zona (n=1)
Stasi (2002)	Série de cas Mise à jour étude de 2001 N=7	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	De<6 à 12 mois	<u>Réponse à 4 semaines</u> : - RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L - RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L - RM : plaquettes<50x10 ⁹ /L	RC : n=4/7 RP : n=2/7 Tolérance : Pas d'EI pdt tt
Giagounidis (2002)	Série de cas N=12	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	<1mois à 37 mois	- RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L pendant au moins 30 jours - RP : plaquettes>30x10 ⁹ /L pendant au moins 30 jours - RM : plaquettes>30x10 ⁹ /L pendant au moins 10 jours	RC : n=5/12 (41%) RP : n=2/12 (17%) RM : n=2/12 Tolérance : Méningite à méningocoque n=1 (patient splénectomisé) Thrombocytose : n=1 EI mineurs : n=4
Zaja (2003)	Série de cas N=20	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	7 à 24 semaines	RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L + arrêt corticothérapie RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L + arrêt corticothérapie RM : plaquettes>30x10 ⁹ /L + arrêt corticothérapie	RC : n= 9/20 (45%) RP : n=4/20 (20%) Rechutes : n=4/13(30%) Tolérance : EI mineurs lors injection, pas de complications infectieuses
Shanafelt (2003)	Série de cas N=12 (PTI) + N=4 (syndrome d'Evans)	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	5 jours à 31 mois	-RC : plaquettes>100x10 ⁹ /L - RP : plaquettes>30x10 ⁹ /L	RC : n=6/16 (37%) RP : n=1/16 (6%) Tolérance : Décès n=3 (complications hémorragiques à J5 et J7 pour n=2, cause inconnue pour n=1 à J6)
Cooper (2004)	Série de cas N=57	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	Max : 51 semaines	RC : plaquettes>150x10 ⁹ /L RP : plaquettes>50x10 ⁹ /L	RC : n=18/57 (31%) RP : n=13/57 (22%) Maintien RC à 72.5 semaines : n=16/18 (88%) Maintien RP à 72.5 semaines : n=2/13 (15%) Tolérance :

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					bronchospasme lors injection n=1, pas d'infection grave ou inhabituelle
Vesely (2004)	Revue de 8 articles : n=109 (total) n=41 (éligibles)	Rituximab : schéma thérapeutique non précisé	?	- RC : plaquettes > 100x10 ⁹ /L + maintien réponse pendant 3 mois sans traitement et la durée du suivi - RP : plaquettes > 50x10 ⁹ /L	RC : n=10/41 (24%) RP : n=14/41 (34%) Tolérance : ?
Narat (2005)	Série de cas N=6	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	?	RC : plaquettes > 150x10 ⁹ /L à 2 reprises après 4 semaines RP : plaquettes > 50x10 ⁹ /L	RC : n=4/6 RP : n=1/6 Rechutes : n=2/5 Tolérance : Décès par sepsis chez un patient LLC n=1
Braendstrup (2005)	Série de cas N=35 patients 39 cycles de rituximab (4 patients traités 2 fois)	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines (dose fixe de 500mg pour n=6)	2 à 30 mois (?)	Réponse complète (RC) : plaquettes > 100x10 ⁹ /L Réponse partielle (RP) : plaquettes > 50x10 ⁹ /L Réponse mineure (RM) : plaquettes < 50x10 ⁹ /L	RC : n=7/39 (18%) RP : n=6/39 (15%) MR : n=4/39 (10%) Tolérance : Réaction anaphylactoïde grave (n=1), douleurs musculaires (n=1) Décès : n=2 (Insuffisance respiratoire chronique à J6, pneumopathie sur BPCO à S13)
Wang (2005)	Ouverte N=24 enfants de 2 à 19 ans	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	10 mois	RC : plaquettes > 150x10 ⁹ /L RP : plaquettes > 50 à 100x10 ⁹ /L	RC : n=15/24 (63%) RP : n= 2/24 (8%) Durée de la RC : 4 à 30 mois Tolérance : Pas d'infection grave
Bennett (2006)	N=36			Réponse : plaquettes > 50x10 ⁹ /L pdt 4 sem	Réponse : 11/36 (31%) Tolérance : Intolérance à la 1 ^{ère} dose : 47%
Garcia-Chavez (2007)	Ouverte N= 18	Rituximab : 375mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	5 ans	Réponse complète (RC) : plaquettes > 100x10 ⁹ /L Réponse partielle (RP) : plaquettes > 50x10 ⁹ /L Réponse mineure (RM) : plaquettes < 50x10 ⁹ /L	RC : 28% RP : 28 % RM : 22 % 2 échecs Réponse maintenue : 67 %

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1- Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, Jensen BA, Clausen NT, Hansen PB, Andersen I, Schmidt K, Andersen TM, Peterslund NA, Birgens HS, Plesner T, Pedersen BB, Hasselbalch HC. *Am J Hematol.* 2005 Apr;78(4):275-80.

2- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, Bussel JB. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004 Apr; 125(2):232-9.

3- Wang J, Wiley JM, Luddy R; Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr.* 2005 Feb;146(2):217-21.

4 Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. -. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003 Nov; 78(11):1340

5-. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, De Vita S, Iacona I, Zaccaria A, Masolini P, Tomadini V, Tani M, Molinari AL, Baccarani M, Fanin R B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2003 May;88(5):538-46.

6-. Giagounidis AA, Anhuif J, Schneider P, Germing U, Sohngen D, Quabeck K, Aul C. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol.* 2002 Aug; 69(2):95-100.

7- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 Aug 15; 98(4):952-7.

8- Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L, Grillo-Lopez AJ, LoBuglio AF. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 2000 Dec; 27(6 Suppl 12):99-103.

9- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 20;140(2):112-20.

10- Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, Sawaf H, Moore TB, Loh ML, Glader BE, McCarthy MC, Mueller BU, Olson TA, Lorenzana AN, Mentzer WC, Buchanan GR, Feldman HA, Neufeld EJ. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2006 Apr 1;107(7):2639-42.

11- Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J; 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.

12- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):25-33.

Groupe de travail

Pr SOCIE Gérard, hématologue, Paris
Dr FRANÇOIS Sylvie hématologue, Angers
Pr TRON François, immunologue, Rouen
Pr KESSLER Michèle, néphrologue, Nancy

Pr SAMUEL Didier, hépatologue, Villejuif
Dr GUILLEMAIN Romain, anesthésiste-réanimateur
Paris

Groupe de lecture

Pr BLAISE Didier, immunologiste, Marseille
Pr BUZYN LEVY Agnès, hématologue, Paris
Pr DECONINCK Eric, hématologue, Besançon
Pr DREYFUS François, hématologue, Paris
Dr FOUILLARD Loïc, hématologue, Paris
Pr GORIN Norbert-Claude, hématologue, Paris
Pr IFRAH Norbert, hématologue, Angers

Pr LEMOINE François, immunologiste, Paris
Pr MICHALLET Mauricette, hématologue, Lyon
Pr MILPIED Noël, hématologue, Bordeaux
Dr REMAN Oumedaly, hématologue, Caen
Dr ROCHA Vanderson, hématologue, Paris
Pr TOURAINE Jean -Louis, immunologiste, Lyon
Pr VERNANT Jean-Paul, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant
des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier,
représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine,
pharmacien, représentante de la Juste prescription
de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé
publique, Paris

La Commission d'AMM du 8 Novembre 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, Jensen BA, Clausen NT, Hansen PB, Andersen I, Schmidt K, Andersen TM, Peterslund NA, Birgens HS, Plesner T, Pedersen BB, Hasselbalch HC. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2005 Apr;78(4):275-80.

Idiopathic thrombocytopenic purpura is an autoimmune disease which involves opsonization of platelets by autoantibodies directed against different surface glycoproteins, leading to their premature destruction by the reticuloendothelial system. Management of patients with refractory ITP is difficult. Recent studies have shown that rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, is useful in the treatment of these patients, with overall response rates of about 50%. Most published reports have included a small number patients including case reports. The present study reports the results of a retrospective Danish multicenter study of rituximab in the treatment of adult patients with refractory ITP. Thirty-five patients (median age 52 years, range 17-82 years, 17 males) were included. One patient had immune thrombocytopenia and neutropenia. All patients had received prednisolone (Pred). Next to Pred, 25 patients had been treated with high-dose IgG, and in 16 patients a splenectomy had been performed. Sixteen patients had been treated with azathioprine. Other treatments included, e.g., cyclosporine, danazol, cyclophosphamide, vincristine, interferon, and dexamethasone. The patients were treated with a dose regimen of 375 mg/m² i.v. approximately once weekly for 4 consecutive weeks. Six patients received a fixed dose of 500 mg disregarding their weight supplemented by 100 mg of methylprednisone i.v. or 50-100 mg of Pred given as premedication together with an antihistamine just before infusion of rituximab. The large majority of patients also received Pred and, in some cases, other concomitant immunosuppressive treatment during part of their rituximab treatment. A complete response (CR) was defined as a rise in the platelet count > 100 x 10⁹/L, a partial response (PR) as a rise in the platelet count > 50 x 10⁹/L, and a minor response (MR) as a rise in the platelet count < 50 x 10⁹/L. No response (NR) was defined as no increase in the platelet count. Because 4 patients were treated twice, a total of 39 outcomes of rituximab treatment were evaluated. Rituximab proved to be effective in 17 of 39 treatments [overall response 44% with 7 CR (18%) (1 patient showed a CR twice), 6 PR (15%), and 4 MR (10%)]. In 9/13 cases of CR or PR, the response (platelet level > 50 x 10⁹/L) was prompt, 1-2 weeks after the first infusion. The remaining patients responded 3-8 weeks later. Patients with CR and PR have been in remission for a median of 47 weeks. In general the side effects were few. In 2 cases, the treatment was stopped because of side effects either during or after the first infusion. Two fatal outcomes were recorded. A 71-year-old female with severe lung disease died 6 days after the first infusion of respiratory failure. The other patient, a 73-year-old man also with severe chronic obstructive lung disease, died of pneumonia approximately 13 weeks following the last rituximab treatment. It is concluded that rituximab may be a useful alternative therapy in patients with severe and symptomatic ITP refractory to conventional treatment.

Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, Bussel JB. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004 Apr; 125(2):232-9.

Because of its B-cell depleting effect, rituximab has entered clinical trials in several autoimmune conditions. This study assesses the efficacy and safety of rituximab in 57 adults with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). All patients had platelet counts < 30 x 10⁹/l, all had received two or more previous ITP treatments and 31 had undergone splenectomy. Patients received rituximab 375 mg/m² weekly for 4 weeks. Thirty-one patients (54%) responded, achieving a platelet count >50 x 10⁹/l: 18 achieved a complete response (CR: platelet count >150 x 10⁹/l) and 13 a partial response (PR: platelet count 50-150 x 10⁹/l). Twenty-nine responses occurred

within 8 weeks of the first infusion. Sixteen of 18 CR patients (28% overall), including eight who had failed splenectomy, continued in CR after a median of 72.5 weeks; 15 of 16 are >1 year from the first infusion. Only two of 13 maintained a PR. Thirty-three patients experienced grade 1-2 adverse events and one a grade 3 event, but they all completed treatment. Circulating B cells fell to < 0.03 x 10⁹/l. No changes in immunoglobulin levels or infectious complications were seen. In summary, rituximab was well tolerated with no immediate complications and induced a lasting, substantial response in 32% of adults with chronic ITP.

Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr.* 2005 Feb;146(2):217-21.

OBJECTIVES: This study examined the efficacy and safety of rituximab in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. **STUDY DESIGN:** Twenty-four patients, 2 to 19 years of age, with platelet counts <30,000/mcL (microliter 2), received 375 mg/m² rituximab in 4 weekly doses. Platelet response was characterized as complete (CR) if a count >150,000/mcL was achieved; partial (PR) if 50,000 to 150,000/mcL; minimal (MR) if the count increased by >20,000/mcL to a peak count >30,000/mcL but <50,000/mcL; or no response (NR). **RESULTS:** Fifteen of 24 patients (63%) achieved a CR lasting 4 to 30 months, 9 of which are ongoing. Two had PRs lasting 4 and 6 months; 2 had MRs lasting 5 and 8 months, and 5 did not respond. Pruritus, urticaria, and throat tightness (but no respiratory distress) occurred with the first infusion in a small number of children. Three patients had serum sickness after the first, second, and third infusions, respectively. No increased frequency or severity of infections was seen, although immunoglobulin levels decreased to below the normal range in 6 of 14 cases. **CONCLUSIONS:** Rituximab may be a useful treatment for chronic immune thrombocytopenic purpura in children with a >50% CR rate lasting an average of 13 months, with 9 of 15 CRs ongoing (8 lasted 6 months or longer). There was no substantial toxicity other than transient serum sickness.

Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003 Nov; 78(11):1340-6.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of rituximab for the treatment of adult patients with immune cytopenia, including idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. **PATIENTS AND METHODS:** We retrospectively reviewed the medical charts of all patients treated with rituximab for immune cytopenia at the Mayo Clinic in Rochester, Minn, through January 1, 2003. Fourteen patients (median age at first diagnosis, 51 years; range, 21-79 years) were identified who received 1 or more treatment courses of rituximab for treatment of refractory ITP (12 patients), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) (5 patients), or both ITP and AIHA (classified as Evans syndrome) (4 patients). Data regarding age, diagnosis, date of diagnosis, previous treatments, comorbid conditions, blood cell counts before taking rituximab, number of rituximab treatments, and response to treatment were extracted and analyzed. **RESULTS:** Of 12 patients treated for ITP, 6 were receiving corticosteroid-based treatment either alone or combined with other immunosuppressive therapy at the time they received rituximab. Complete remission occurred in 5 (42%) of 12 patients with ITP and in 2 (40%) of 5 patients with AIHA. Response to rituximab in patients with Evans syndrome was seen in either ITP or AIHA, but not both. Complete response was often durable in ITP. Responses were seen in both splenectomized and nonsplenectomized patients. **CONCLUSIONS:** Our findings, considered with the results of other studies, suggest that rituximab deserves early consideration as salvage therapy for immune cytopenias that are refractory to both corticosteroid treatment and splenectomy. This series represents the largest series of adult patients with AIHA and Evans syndrome.

Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, De Vita S, Iacona I, Zaccaria A, Masolini P, Tomadini V, Tani M, Molinari AL, Baccarani M, Fanin R. B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2003 May;88(5):538-46.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Rituximab is a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody active against normal and malignant B cells. Treatment with rituximab is associated with the development of a severe (even if transient) B-cell depletion from peripheral blood and lymphatic tissues. These effects could be useful in autoimmune diseases in order to interfere with the production of pathologic antibodies. **DESIGN AND METHODS:** To investigate this, we treated 20 patients with rituximab 375 mg/m² i.v. every 7 days for 4 times. These 20 patients all had active and symptomatic autoimmune thrombocytopenia that had relapsed or was refractory to standard therapies (15 had idiopathic thrombocytopenic purpura, 1 idiopathic thrombocytopenia and neutropenia, 2 thrombocytopenia and concomitant undifferentiated connective tissue disease, and 2 had thrombocytopenia and concomitant B-cell lymphoproliferative disorders). Only treatment with steroids, if strictly necessary to maintain a safe number of platelets, was allowed during the period of rituximab administration, but only patients who reached steroid discontinuation (previously not possible) were considered responders. **RESULTS:** Treatment was well tolerated and no acute or delayed toxic events were recorded. Rituximab proved to be active in 13/20 patients, with 9 complete and 4 partial responses. In 10/13 (77%) the response (platelet level > 50x10⁹/L) was prompt, being achieved already after the first of the four planned infusions. After a median follow-up of 180 days

(range: 60-480) 4 patients had relapsed. Age \leq 60 years was correlated with a better response rate ($p=0.03$). No correlation was observed between response and gender, time from diagnosis to treatment (< 12 vs > 12 months), total and CD20+ lymphocyte count, level of CD20 expression on B cells before the therapy and pharmacokinetics of the drug. **INTERPRETATION AND CONCLUSIONS:** Rituximab appears to be a promising immunotherapeutic agent for the treatment of autoimmune thrombocytopenias.

Giagounidis AA, Anhof J, Schneider P, Germing U, Sohngen D, Quabeck K, Aul C. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol.* 2002 Aug; 69(2):95-100.

We performed a prospective pilot study on 12 patients to evaluate the efficacy of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Inclusion criteria were relapse of ITP with a thrombocyte count $< 20\,000$ micro L⁻¹ and unsuccessful corticosteroid treatment. Eleven patients had a previous splenectomy, five patients had unsuccessful cytotoxic treatment, and six patients were refractory to intravenous immunoglobulins before rituximab therapy. Response criteria were as follows. Complete remission (CR): normalization of thrombocyte count for at least 30 d. Partial remission (PR): an increase of thrombocytes to above $30\,000$ microL⁻¹ for at least 30 d. Minor response (MR): any increase above $30\,000$ microL⁻¹ for less than 30 d but more than 10 d. No response (NR): failure to achieve any of the above responses. Treatment plan: We administered 375 mg m⁻² of rituximab once weekly on up to four consecutive weeks, unless there was early CR. Five patients (41%) achieved CR, two patients (17%) PR, and two patients MR (overall response rate 75%, median follow-up of responders 320 d). Four CR patients are ongoing; one CR patient relapsed after 6 months. Adverse events included excessive thrombocytosis in one patient as well as minor infusion-related (grade I) toxicities in four patients. We conclude that rituximab is a promising agent in the treatment of relapsed ITP.

Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 Aug 15; 98(4):952-7.

The role of rituximab, a chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 antigen, in the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) has not been determined. The effectiveness and side effects of this therapeutic modality were investigated in a cohort of 25 individuals with chronic ITP. All patients had ITP that had been resistant to between 2 and 5 different therapeutic regimens, including 8 patients who had already failed splenectomy. Patients were scheduled to receive intravenous rituximab at the dose of 375 mg/m² once weekly for 4 weeks. Rituximab infusion-related side effects were observed in 18 patients, but were of modest intensity and did not require discontinuation of treatment. A complete response (platelet count greater than $100 \times 10^9/L$) was observed in 5 cases, a partial response (platelet count between 50 and $100 \times 10^9/L$) in 5 cases, and a minor response (platelet count below $50 \times 10^9/L$, with no need for continued treatment) in 3 cases, with an overall response rate of 52%. In 7 cases, responses were sustained (6 months or longer). In 2 patients with relapsed disease, repeat challenge with rituximab induced a new response. In patients with a complete or partial response, a significant rise in platelet concentrations was observed early during the course of treatment, usually 1 week after the first rituximab infusion. No clinical or laboratory parameter was found to predict treatment outcome, although there was a suggestion that women and younger patients have a better chance of response. In conclusion, rituximab therapy has a limited but valuable effect in patients with chronic ITP. In view of its mild toxicity and the lack of effective alternative treatments, its use in the setting of chronic refractory ITP is warranted.

Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L, Grillo-Lopez AJ, LoBuglio AF. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 2000 Dec; 27(6 Suppl 12):99-103.

We conducted a prospective pilot phase I/II clinical trial to evaluate the toxicity and response rate of the chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab (Rituxan; Genentech, Inc, South San Francisco, CA, and IDEC Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA), in the treatment of patients with immune thrombocytopenic purpura. Patients with a clinical diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura who had failed corticosteroid therapy and whose platelet count was less than $75,000/\text{microL}$ were eligible for the study. Rituximab was administered in a dose-escalation fashion using doses ranging from 50 to 375 mg/m² weekly for 4 weeks. Thirteen patients have been enrolled on the trial to date and 12 have completed the full course of treatment. No unusual toxicity was noted in this patient population. None of the three patients at the lowest dose level achieved a clinical response. Three of nine patients (30%) who have received rituximab at doses close or equal to the full dose have shown an objective clinical response (two complete responses, one partial response). The study is currently ongoing, and conclusions regarding the overall response rate, clinical parameters that influence response, surrogate markers of response, and the underlying mechanism of response remain to be addressed. The current study should provide answers to a number of important questions regarding the role of rituximab in the treatment of this and other autoimmune disorders.

Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 20;140(2):112-20

BACKGROUND: Treatment of chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura is a dilemma because many patients have minimal symptoms, response to treatment is uncertain, and treatments may have serious adverse effects. **PURPOSE:** To determine the effectiveness of treatments for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who have not responded to splenectomy. **DATA SOURCES:** English-language reports from 1966 through 2003 that were retrieved from MEDLINE and Reference Update and bibliographies of retrieved articles. **STUDY SELECTION:** Articles reporting 5 or more total patients were reviewed to select eligible patients. Patients were eligible for inclusion if they were more than 16 years of age, had idiopathic thrombocytopenic purpura for more than 3 months, had a previous splenectomy, and had a platelet count less than 50×10^9 cells/L. **DATA EXTRACTION:** Patients were assessed for platelet count response, bleeding complications, duration of follow-up, and death. Complete remission was defined as a normal platelet count with no treatment for more than 3 months and for the duration of follow-up. **DATA SYNTHESIS:** 90 articles with 656 patients treated with 22 therapies met selection criteria. Azathioprine, cyclophosphamide, and rituximab had the most reported complete responses, but they were reported in only 41 to 109 patients. Reported complete response rates ranged from 17% to 27%, but 36% to 42% of patients had no response with these 3 treatments. Most reports described only platelet count responses; bleeding outcomes were reported in only 63 patients (10%). Only 111 (17%) of the 656 eligible patients had pretreatment platelet counts of less than 10×10^9 cells/L. No treatment method was reported in more than 20 patients. **CONCLUSIONS:** Evidence for the effectiveness of any treatment for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and persistent severe thrombocytopenia after splenectomy is minimal. Potentially effective treatments must be evaluated by randomized, controlled trials to determine both benefit and safety.

Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, Sawaf H, Moore TB, Loh ML, Glader BE, McCarthy MC, Mueller BU, Olson TA, Lorenzana AN, Mentzer WC, Buchanan GR, Feldman HA, Neufeld EJ. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2006 Apr 1;107(7):2639-42.

We assessed safety and efficacy of rituximab in a prospective study of 36 patients, age 2.6 to 18.3 years, with severe chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). The primary outcome of sustained platelets above 50×10^9 /L ($50,000/\text{mm}^3$) during 4 consecutive weeks, starting in weeks 9 to 12, was achieved by 11 of 36 patients (31%, confidence interval [CI], 16% to 48%). Median response time was 1 week (range, 1 to 7 weeks). Attainment of the primary outcome was not associated with age, prior pharmacologic responses, prior splenectomy, ITP duration, screening platelet count, refractoriness, or IgM reduction. First-dose, infusion-related toxicity was common (47%) despite premedication. Significant drug-related toxicities included third-dose hypotension ($n = 1$) and serum sickness ($n = 2$). Peripheral B cells were depleted in all subjects. IgM decreased 3.4% per week, but IgG did not significantly decrease. Rituximab was well tolerated, with manageable infusion-related side effects, but 6% of subjects developed serum sickness. Rituximab is beneficial for some pediatric patients with severe, chronic ITP.

Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J; The Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol.* 2007 Dec;86(12):871-877.

The aim of this study was to evaluate the long-term response to rituximab in patients with chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Adults with ITP fail to respond to conventional therapies in almost 30% of cases, developing a refractory disease. Rituximab has been successfully used in these patients. We used rituximab at $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, IV, weekly for a total of four doses in 18 adult patients. Complete remission (CR) was considered if the platelet count was $>100 \times 10^9/\text{l}$, partial remission (PR) if platelets were $>50 \times 10^9/\text{l}$, minimal response (MR) if the platelet count was $>30 \times 10^9/\text{l}$ and $<50 \times 10^9/\text{l}$, and no response if platelet count remained unchanged. Response was classified as sustained (SR) when it was stable for a minimum of 6 months. Median age was 43.5 years (range, 17 to 70). Median platelet count at baseline was $12.5 \times 10^9/\text{l}$ (range, 3.0 to 26.3). CR was achieved in five patients (28%), PR in five (28%), MR in four (22%), and two patients were classified as therapeutic failures (11%). Two additional patients were lost to follow-up. The median time between rituximab therapy and response was 14 weeks (range, 4 to 32). SR was achieved in 12 patients (67%). There were no severe adverse events during rituximab therapy. During follow-up (median, 26 months; range, 12 to 59), no other immunosuppressive drugs were used. In conclusion, rituximab therapy is effective and safe in adult patients with chronic and refractory ITP. Overall response rate achieved is high, long term, and with no risk of adverse events.

Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):25-33.

Comment in: *Ann Intern Med.* 2007 Aug 21;147(4):281; author reply 281-2.

BACKGROUND: Rituximab, a monoclonal anti-CD20 antibody, is increasingly used to treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **PURPOSE:** To systematically review the literature on the efficacy and safety of rituximab for the treatment of adults with ITP. **DATA SOURCES:** MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, abstracts from the American Societies of Hematology and Clinical Oncology annual meetings, and bibliographies of relevant articles and reviews were searched in duplicate until April 2006. **STUDY SELECTION:** Descriptive and comparative studies in any language that met predefined inclusion criteria were eligible. Efficacy analysis was restricted to studies enrolling 5 or more patients. **DATA EXTRACTION:** Platelet count response, toxicities, dose, previous treatments, baseline platelet count, duration of ITP, study design, and sources of funding were extracted in duplicate. **DATA SYNTHESIS:** We identified 19 eligible reports on efficacy (313 patients) and 29 on safety (306 patients). Weighted means for complete response (platelet count > 150 x 10⁹ cells/L) and overall response (platelet count > 50 x 10⁹ cells/L) with rituximab were 43.6% (95% CI, 29.5% to 57.7%) and 62.5% (CI, 52.6% to 72.5%), respectively. Responses lasted from 2 to 48 months. Nearly all patients had received corticosteroids, and 53.8% had undergone splenectomy. Nine patients (2.9%) died. **LIMITATIONS:** There were no controlled studies, and no studies met all criteria for study quality. Reported deaths could not necessarily be attributed to rituximab. Overall, the number of rituximab-treated patients with ITP reported in the literature is small. **CONCLUSIONS:** Rituximab resulted in an overall platelet count response in 62.5% of adults with ITP. However, this finding derives from uncontrolled studies that also reported significant toxicities, including death in 2.9% of cases. These data suggest that providers should avoid indiscriminate use of rituximab and that randomized, controlled trials of rituximab for ITP are urgently needed.