

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Utilisation du rituximab sous-cutané dans les lymphomes B primitivement cutanés

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2024 à 18h00 au Pôle Recherche

par **Carla FASSANARO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Olivier Carpentier

Madame le Docteur Ines Arib

Monsieur le Docteur Benoit Dervaux

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sarah Faiz

Avertissements

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	6
<i>1^{ère} partie : Introduction du sujet</i>	8
I. Les lymphomes B cutanés indolents	8
A. Épidémiologie	8
B. Diagnostic	10
1. Lymphome centro folliculaire	10
2. Lymphome de la zone marginale	12
C. Bilan d'extension et stades	14
D. Traitements	16
1. Abstention thérapeutique/surveillance	16
2. Traitements locaux	16
3. Traitements généraux	17
E. Stratégie thérapeutique	19
II. Le rituximab	21
A. Mode d'action	21
B. Indications	24
1. Hématologie	24
2. Dermatologie	25
3. Autres spécialités	27
C. Modalités de prescription et d'administration du rituximab	29
D. Effets indésirables	30
1. Effets indésirables liés à la perfusion	30
2. Effets indésirables infectieux	31
3. Effets indésirables hématologiques	31
4. Effets indésirables cardiaques	32
5. Autres effets indésirables	32

E. Contre-indications	33
F. Coût du traitement	33
III. Le développement du rituximab sous-cutané	34
A. Rationnel	34
B. Programme de développement du rituximab sous-cutané	35
1. Formulation : utilisation d'une hyaluronidase recombinante	35
2. Études précliniques	35
3. Dosage	37
4. Efficacité et tolérance	38
C. Bénéfice de la forme sous-cutanée	41
1. Réduction du temps de traitement	41
2. Amélioration de la qualité de vie des patients	41
3. Réduction des coûts liés au traitement	42
D. Utilisation de la forme sous-cutanée	48
E. Déroulement d'un cycle de traitement	49
IV. Rationnel de l'étude	53
2ème partie: Article	54
I. Subcutaneous rituximab in indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: a case series of 5 patients with the evaluation of the medico economic impact.	54
A. Introduction	54
B. Patients and methods	55
C. Results	57
D. Discussion	62
E. Conclusion	65
F. References	65
G. Appendix	67
Conclusion	70

Annexes _____ 71

Références bibliographiques _____ 74

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Bs : Biosimilaire

CBCL : Cutaneous B cell lymphoma - lymphome B primitivement cutané

CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone

CVP : Cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

Cr : Concentration résiduelle

EORTC : European Organization of Research and Treatment of Cancer

GFECL : Groupe français d'étude des lymphomes cutanés

ISCL : International Society for Cutaneous Lymphomas

IV : Intraveineux

LB : Lymphome B

LBC ZM : Lymphome B cutané de la zone marginale

LBC CF : Lymphome B cutané centro folliculaire

LBCGC type MI : Lymphome B cutané à grandes cellules de type membre inférieur

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non hodgkinien

LT : Lymphome T

MF : Mycosis fongoïde

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation mondiale de la santé

PB : Pemphigoïde bulleuse

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

RLPs : Réactions liées à la perfusion/administration

SC : Sous-cutané

SS : Syndrome de sezary

1^{ère} partie : Introduction du sujet

I. Les lymphomes B cutanés indolents

A. Épidémiologie

Les lymphomes B primitivement cutanés (CBCL) représentent 20 à 25% de l'ensemble des lymphomes cutanés [1, 2]. Trois sous types principaux sont observés d'après la classification de 2005 de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (EORTC) et celle de 2008 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de l'ensemble des tumeurs hématopoïétiques : le lymphome B centro folliculaire (LBC CF), le lymphome B de la zone marginale (LBC ZM) et le lymphome B à grandes cellules de type membre inférieur (LBCGC type MI) [3–5]. Le LBC CF et le LBC ZM ont une évolution indolente avec un risque minime de dissémination sanguine, ganglionnaire et viscérale [6]. Les LBCGC type MI ont une évolution plus agressive [3]. D'autres sous types sont définis dans la dernière actualisation de la classification de l'OMS-EORTC datant de 2018 mais sont beaucoup plus rares : le lymphome B intravasculaire à grandes cellules et l'ulcère cutanéomuqueux EBV+ (tableau 1). L'incidence annuelle augmente, elle est estimée à 3,92/1 000 000 [7]. On note une prédominance masculine et chez les plus de 50 ans [8].

Nous nous intéresserons ici aux CBCL indolents (LBC CF et LBC ZM).

Le LBC CF est plus fréquent des CBCL, il représente entre 50 et 60% des CBCL [9]. Il survient chez des patients plus âgés, l'âge médian au diagnostic est de 60 ans [10]. Son évolution est indolente mais des récidives sont possibles après traitement [11]. Le pronostic est bon avec un taux de survie à 5 ans de 95% [5]. L'atteinte des membres

inférieurs est un facteur de mauvais pronostic, le taux de survie est alors de 41% à 5 ans [11, 12]. Le risque de rechute est d'environ 20% et le risque de dissémination extra cutanée est rare [13].

La fréquence du **LBC ZM** est estimée entre 20 et 44% parmi les CBCL [14]. Il représente 9% des lymphomes cutanés [5]. L'âge médian au diagnostic varie de 39 à 55 ans [9]. Le pronostic est excellent avec un taux de survie à 5 ans proche de 100% [5]. Une résolution spontanée des lésions est possible. La dissémination extra cutanée est extrêmement rare de même que la transformation en lymphome b diffus à grande cellule [15]. Les rechutes cutanées sont plus fréquentes chez les patients présentant des lésions multiples [10]. Une association avec une infection à *Borrelia burgdorferi* a été décrite chez quelques cas européens mais n'est pas retrouvée en Asie ni aux États Unis, elle reste débattue [16, 17].

Les LBC ZM ne sont plus inclus dans le groupe des lymphomes B extra ganglionnaires de la zone marginale atteignant les épithéliums (lymphomes du MALT) [18]. Cette entité doit être nommée « lymphoprolifération cutanée » plutôt que « lymphome » en raison de son évolution indolente et de son excellent pronostic [6]. Les études récentes suggèrent l'existence de deux types de LBC ZM :

- Un premier type, le plus fréquent, qui à la différence de la plupart des lymphomes du MALT, exprime les immunoglobulines G, A et E et n'exprime pas le récepteur CXCR3 responsable de l'attraction des cellules B malignes vers les tissus associés aux muqueuses [19, 20],
- Un deuxième type plus rare est caractérisé par une prolifération diffuse de cellules B exprimant l'IgM et le CXCR3 [5, 21].

Classification WHO-EORTC 2018	Fréquence, %	Survie à 5 ans, %
Lymphomes B cutanés		
Lymphome B cutané de la zone marginale	9	99
Lymphome B cutané centro folliculaire	12	95
Lymphome B cutané diffus à grandes cellules de type membre inférieur	4	56
Ulcère cutaneo-muqueux EBV+	<1	100
Lymphome B intravasculaire à grandes cellules	<1	72

Tableau 1. Classification des lymphomes B primitivement cutanés issue de la classification WHO-EORTC de 2018.

B. Diagnostic

1. Lymphome centro folliculaire

Le LBC CF est le plus fréquent des CBCL [11]. Il se présente sous forme de papule, de plaque infiltrée ou de nodule le plus souvent unique, rose ou violacée (Figure 1) [22, 23]. Les lésions prédominent sur le cuir chevelu, le visage et le tronc.



Figure 1. Lymphomes B centro folliculaire [3].

Les diagnostics différentiels sont une hyperplasie lymphoïde réactionnelle ou une localisation cutanée d'une hémopathie [6, 11].

Le diagnostic repose sur l'histologie et l'immunohistochimie.

L'histologie met en évidence un infiltrat folliculaire et/ou diffus respectant habituellement le derme superficiel. Il est composé de petits et grands centrocytes, de centroblastes associés à des lymphocytes T réactionnels [10].

En immunohistochimie, les lymphocytes B tumoraux expriment CD20+, CD79a+, Bcl6+, Bcl2- mais à la différence des lymphomes folliculaires ganglionnaires ou secondairement cutanés il n'y a pas d'expression de BCL2 ou MUM1/IRF4 (Figure 2) [24]. La translocation t(14;18) caractéristique des lymphomes folliculaires systémiques n'est habituellement pas présente [25]. Une co-expression de BCL2+ et de CD10+ doit inciter à rechercher un lymphome ganglionnaire centrofolliculaire systémique avec atteinte cutanée secondaire [26].

La recherche d'une clonalité par PCR doit être réalisé en cas de discordance entre la clinique (forte suspicion de lymphome cutané) et une histologie non concluante [26].

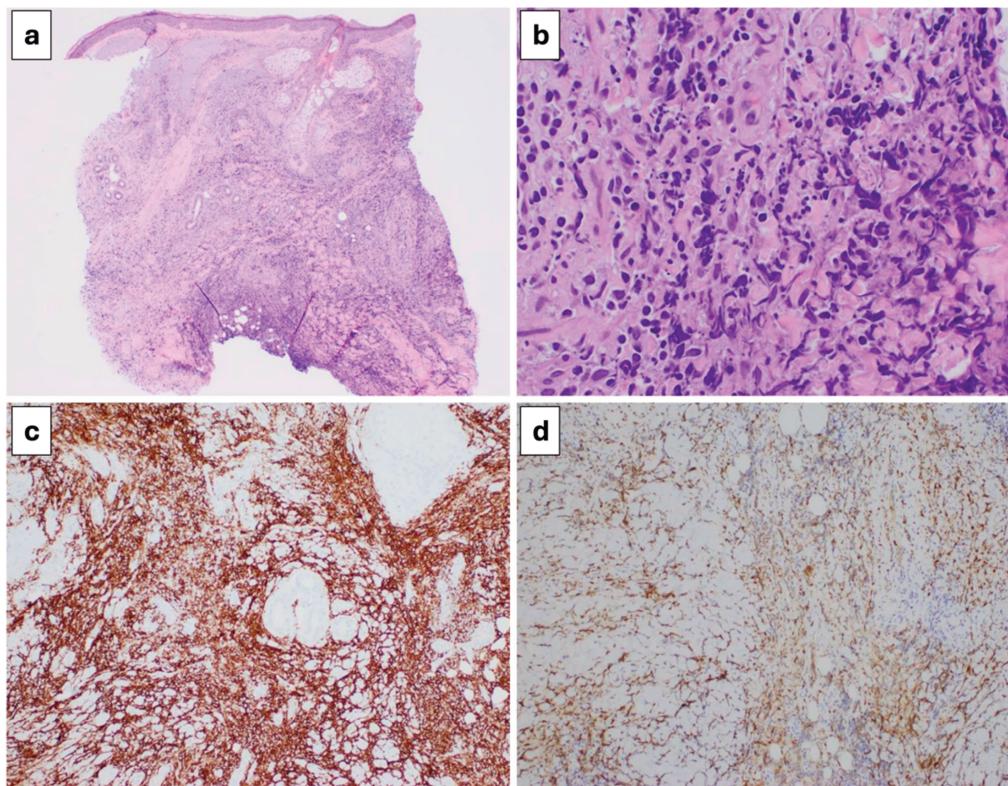


Figure 2. Lymphome B centro folliculaire, a) Histologie : Infiltrat lymphocytaire nodulaire atypique du derme, b) Lymphocytes atypiques de petites tailles, c) Immunohistochimie : expression de CD20 et Bcl6, d) Coloration par immunoperoxydase anti Bcl6 [12].

2. Lymphome de la zone marginale

Le LBC ZM se présente sous forme de plaque, papule, nodule rouge violacé unique ou multiple localisé sur le tronc, les bras ou le visage (Figure 3) [10]. Les diagnostics différentiels sont les mêmes que pour le LBC CF.



Figure 3. Lymphomes B cutané de la zone marginale, patients du CHU de Lille.

L'histologie met en évidence un infiltrat non épidermotrope nodulaire ou diffus, très polymorphe, comprenant de petits lymphocytes, des centrocytes, des cellules lymphoplasmocytaires et des plasmocytes. Il existe souvent des follicules réactionnels. Les plasmocytes monotypiques sont fréquemment disposés en périphérie de l'infiltrat [11]. Des éosinophiles peuvent être présents dans environ 25% des cas (figure 4) [21].

En immunohistochimie, ces lymphocytes expriment les marqueurs CD20+, CD79a+ et BCL2+ mais sont négatifs pour le CD5-, CD10-, BCL6-, ce qui permet de les différencier des LBC CF [15].

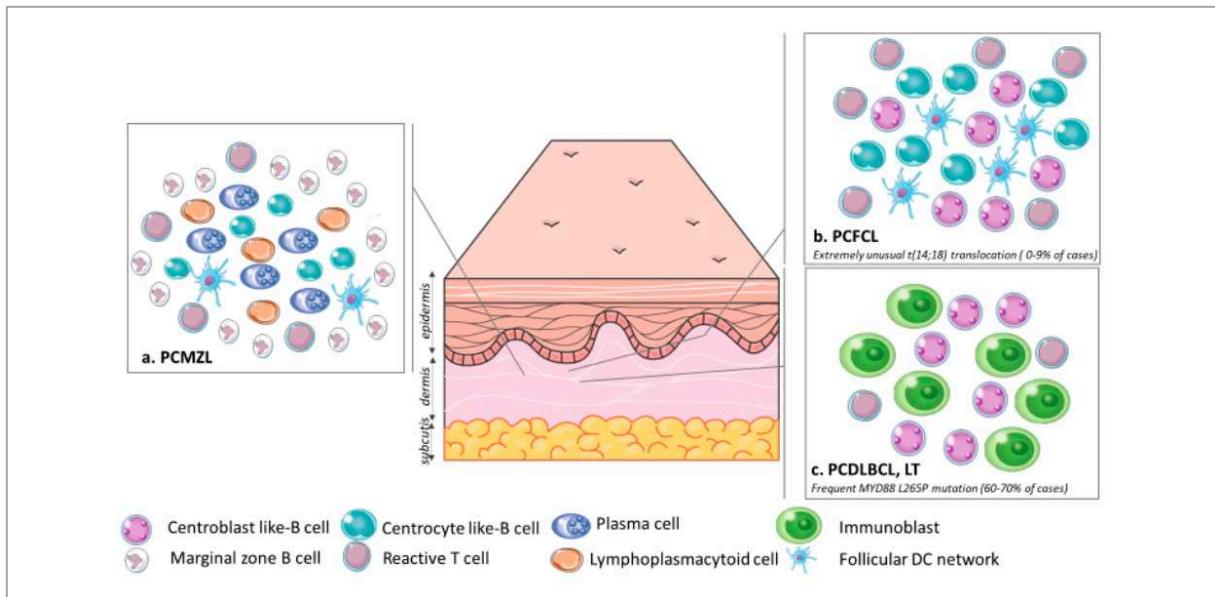


Figure 4. Histologie des CBCL les plus fréquents d'après l'article de Dumont et collaborateur [24].

C. Bilan d'extension et stades

Une fois le diagnostic de CBCL évoqué, un bilan d'extension doit être réalisé afin d'éliminer une atteinte systémique. Plusieurs examens complémentaires sont recommandés.

Un bilan biologique doit être réalisé incluant un bilan standard, une électrophorèse des protéines sériques, un dosage du taux de LDH et un dosage de la β 2 microglobuline. Une sérologie Borréliose et recherche de *Borrelia burgdorferi* par PCR sur biopsie peuvent également être réalisés [12].

Le bilan d'imagerie comprend un TEP scanner ou scanner CTAP.

La biopsie ostéomédullaire n'est pas systématique pour les CBCL indolents si le reste du bilan d'extension est sans particularité [4].

Une classification TNM pour les lymphomes cutanés autres que les mycosis fongoïdes (MF) et syndromes de Sézary (SS) a été proposé par l'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) et l'EORTC (Tableau 2) [4]. La classification « T » reflète l'étendue de l'atteinte cutanée basée sur des régions du corps préalablement définies (Figure 5).

T : Atteinte cutanée
T1 : Atteinte cutanée unique
T1a : lésion unique <5cm de diamètre
T1b : lésion unique >5cm de diamètre
T2 : Atteinte cutanée régionale : lésions multiples limitées à une région du corps ou deux régions contigües.
T2a : Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de moins de 15cm de diamètre
T2b : Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de plus de 15cm et de moins de 30cm de diamètre
T2c : Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de plus de 30 cm de diamètre
T3 : Atteinte cutanée généralisée
T3a : lésions cutanées multiples atteignant 2 régions non contiguës
T3b : Lésions cutanées multiples atteignant 3 régions ou plus
N : atteinte ganglionnaire
N0 : Absence d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique
N1 : Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique drainant une zone cutanée atteinte ou antérieurement atteinte
N2 : Atteinte de 2 aires ou plus de drainage ganglionnaire ou atteinte de n'importe quelle aire ganglionnaire ne drainant pas une zone cutanée atteinte ou antérieurement atteinte
N3 : Atteinte de ganglions profonds
M : Atteinte métastatique
M0 : Absence d'atteinte extra-cutanée et extra-ganglionnaire
M1 : Atteinte extra-cutanée et extra-ganglionnaire

Tableau 2. Classification TNM des lymphomes cutanés autre que mycosis fongoïde et Syndrome de Sezary proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 [4].

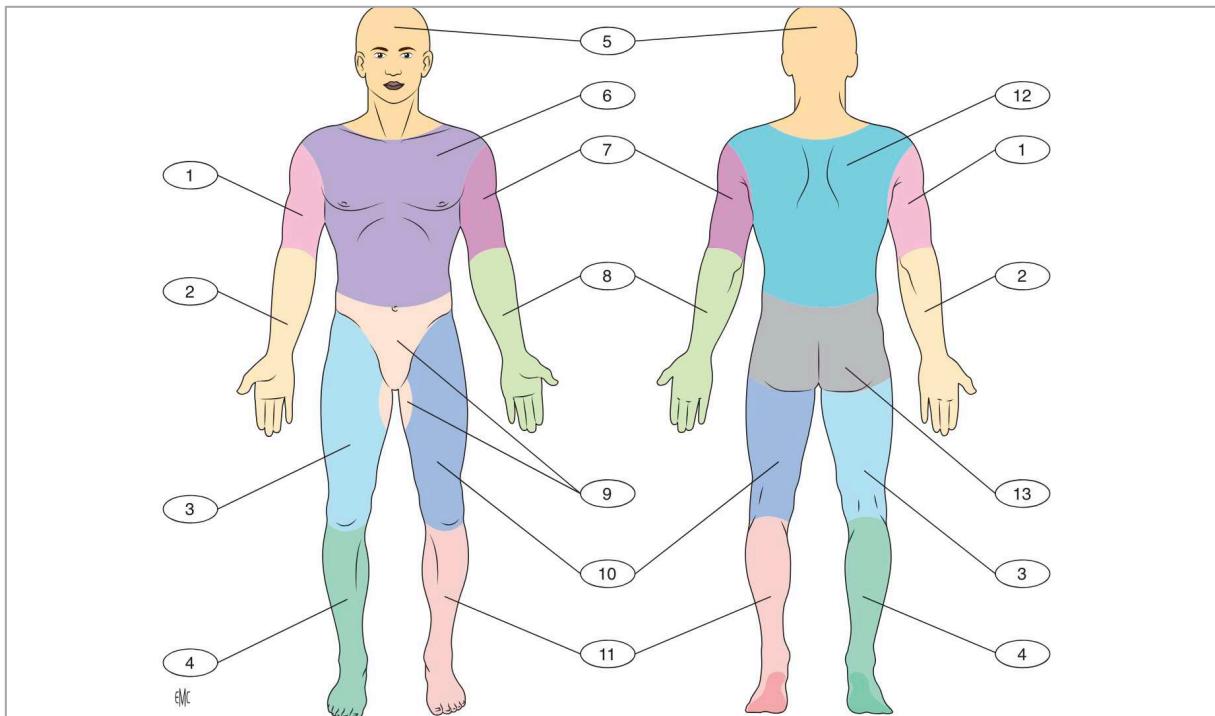


Figure 5. Régions du corps proposées pour l'évaluation T de la classification TNM, d'après Ram-Wolff [3]. 1 Bras droit ; 2. avant-bras et main droits ; 3. cuisse droite ; 4. jambe et pied droits ; 5. tête et cou ; 6. thorax ; 7. bras gauche ; 8. avant-bras et main gauches ; 9. abdomen et parties génitales ; 10. cuisse gauche ; 11. jambe et pied gauches ; 12. haut du dos ; 13. bas du dos et fesses.

D. Traitements

1. Abstention thérapeutique/surveillance

Une surveillance peut être proposé pour les LBC CF et LBC ZM avec lésions multiples peu évolutive et une faible masse tumorale [2, 13].

2. Traitements locaux

Un **traitements topique** par dermocorticoïde peut être utilisé pour traiter les lésions à la demande [27]. L'imiquimod, un immunomodulateur topique peut également être utilisé. Son efficacité a été rapporté dans une série rétrospective de 16 patients avec des CBCL indolents (T1a à T3a). L'ORR était de 62% incluant 31% de réponses complète. Le seul effet indésirable rapporté était une inflammation locale [28].

Un traitement par **injection intra lésionnelle** de corticoïde ou rituximab peut être réalisé à la demande ou sur des zones difficiles à traiter par radiothérapie ou chirurgie (cuir chevelu et visage) [29–32]. L'utilisation d'interféron intra lésionnel a été rapporté chez quelques cas isolés et petites séries de patients à des doses de 3 millions d'unités 3 fois par semaine [2, 33].

La chirurgie ou la radiothérapie (RT) sont des options thérapeutiques en cas de lésion unique ou limitée à un seul site [34]. Les deux techniques ont un taux de réponse similaire d'environ 90% [12].

La chirurgie doit être privilégiée en cas de lésion unique résécable [35].

La radiothérapie est plus appropriée pour les atteintes du visage ou de grandes tailles afin d'éviter les cicatrices délabrantes [34]. Les doses recommandées pour les LBC CF et LBC ZM localisés sont entre 24 et 30 Gy avec des marges de 1 à 3 cm [36, 37]. Des études récentes ont démontré un taux de réponse élevée avec l'utilisation de faible dose d'irradiation (4Gy) tout en diminuant la toxicité [38]. En cas de localisation multiple, la radiothérapie peut également être utilisée [39].

La photothérapie dynamique (PDT) a également été décrite avec une bonne efficacité chez quelques patients avec des lésions multiples de CBCL indolent [40].

3. Traitements généraux

Le rituximab en monothérapie est recommandé pour le traitement des CBCL en cas d'atteinte multiple ou récidivante [37]. Son efficacité est rapporté dans plusieurs études rétrospectives avec un taux de réponse variant de 87 à 100% [34, 41, 42]. Il est classiquement administré par voie intraveineuse. Une forme sous-cutanée (SC) a été développée par le laboratoire Roche [43]. La forme SC a obtenu l'autorisation de mise

sur le marché (AMM) en 2014 pour le traitement des lymphomes folliculaires et non hodgkiniens diffus à grandes cellules non prétraités.

Concernant **la chimiothérapie**, l'utilisation de Chlorambucil a été rapporté chez un total de 14 patients avec LBC ZM dont 9 avaient obtenu une réponse complète sous traitement. L'utilisation de polychimiothérapie type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) a été rapportée chez plus de 130 malades atteints de CBCL indolents avec des lésions disséminées. Le taux de réponse complète était de 85% et des récidives étaient rapportées dans la moitié des cas [13].

Une antibiothérapie par doxycycline ou céphalosporine peut être proposée pour les LBC ZM avec une infection associée à *Borrelia burgdorferi* [13].

E. Stratégie thérapeutique

La plupart des données sur les CBCL se limite à des études rétrospectives. Des recommandations pour leur prise en charge ont été publiées par les groupes d'experts de l'EORTC en 2008, le groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) en 2010 et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandations actualisées en 2023 (Tableau 3) [2, 13, 37].

	Traitement initial	Traitement alternatif
Lésions uniques ou localisées	Abstention/surveillance Radiothérapie locale* Exérèse chirurgicale Antibiothérapie dans les zones d'endémies à <i>B. burgdorferi</i>	Traitement topique Corticoides IL Rituximab IL Interferon IL
Lésions disséminées, étendues ou récidivantes	Abstention/surveillance Radiothérapie Traitement topique Rituximab Chlorambucil Polychimiothérapie (CHOP)	Corticoides IL Rituximab IL Interferon IL

Tableau 3. Synthèse des recommandation thérapeutiques dans les CBCL d'après les recommandations Européennes (EORTC), française (GFELC) et Américaines NCCN).

* à privilégier d'après la dernière actualisation de 2023 des recommandations du NCCN.

IL : intra lésionnel

Le tableau 4 résume les caractéristiques des 2 types de CBCL indolents et leurs modalités de traitements.

	LBC CF	LBC ZM
Topographie	Cuir chevelu, visage, dos	Membres, tronc
Présentation	Nodule, papule, unique ou regroupée en plaque	Nodule, papule, unique ou multiple
Immunophénotypage	Bcl6+ Bcl2- CD10 variable CD20+	Bcl6- Bcl2+ CD10- Monotypie lamda ou Kappa CD20+
Anomalie moléculaire	t(14,18)(q32 ;q21) (absente dans les LBC CF primitif)	
Bilan d'extension	Biologie, TDM TAP ou TEP TDM	Biologie, TDM TAP ou TEP TDM
Traitements		
CBCL localisé :	Chirurgie/Radiothérapie/Injection intra lésionnelle/dermocorticoïdes/antibiothérapie (LBC ZM)	
CBCL multiple/récidivant :		Rituximab/Polychimiothérapie

Tableau 4. Caractéristiques des LBC CF et LBC ZM et modalités de traitement.

II. Le rituximab

A. Mode d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique obtenu par génie génétique dirigé contre le CD20. Il est constitué de deux parties, une partie d'origine murine au niveau des régions variables des chaînes lourdes et légères (Fab) et une partie d'origine humaine pour les régions constantes (Fc) [44, 45]. La partie d'origine murine interagit avec les différents effecteurs du système immunitaire. La partie d'origine humaine se lie spécifiquement au CD20 présent sur les lymphocytes B et pré B (Figure 6).

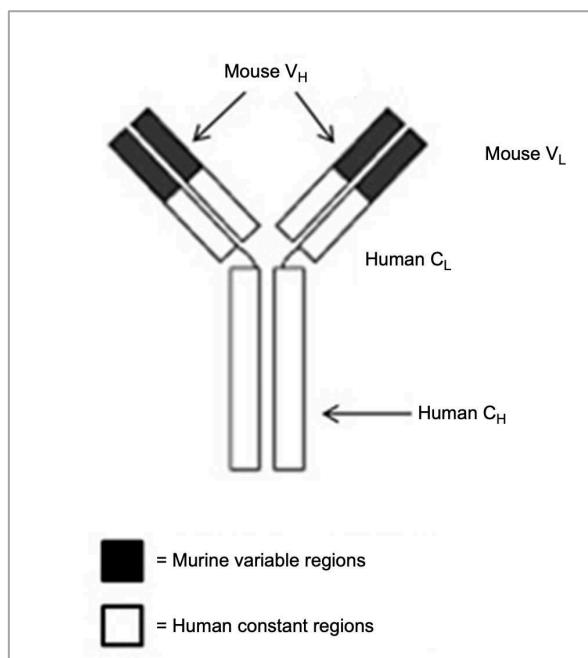


Figure 6. Structure du rituximab d'après l'article de Mohammed et al. [46]

Les lymphocytes B sont issus de progéniteurs hématopoïétiques et se différencient dans la moelle osseuse [47]. Après maturation ils migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où ils se différencient en plasmocytes (Figure 7).

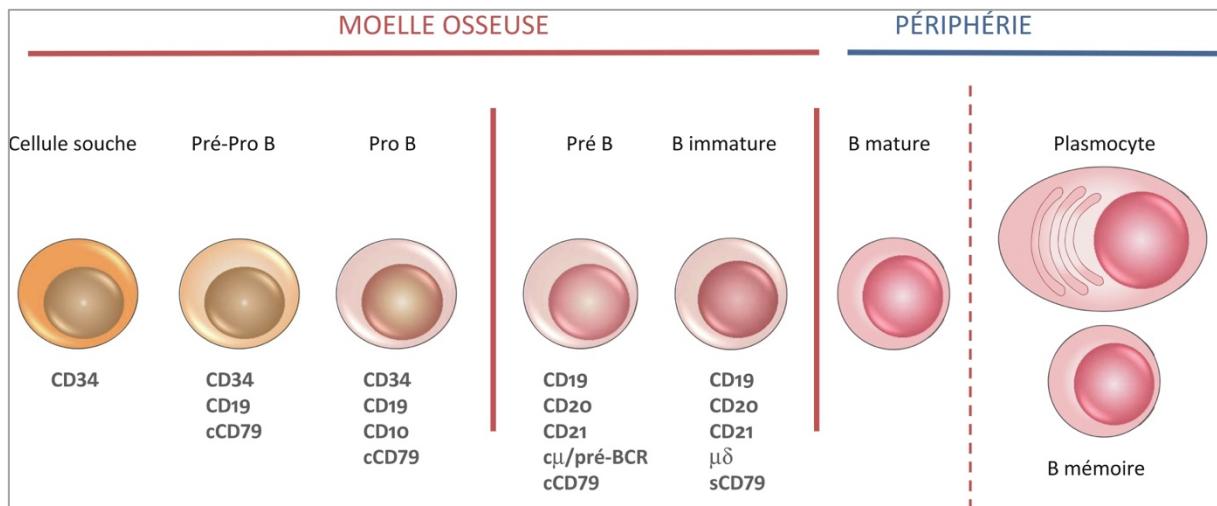


Figure 7. Ontogénèse des lymphocytes B [47].

Le CD20 est un marqueur spécifique présent sur le lymphocyte au stade pré-B et le lymphocyte B mature. Il permet la croissance et la maturation des cellules B. Il est exprimé dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkinien [48].

Le fragment Fab du rituximab se lie au CD20 et le fragment Fc permet le recrutement des cellules de l'immunité et la lyse cellulaire [49].

La lyse des lymphocytes B est permise par 3 mécanismes (Figure 8) :

- L'activation du **complément**, entraînant la formation d'un complexe d'attaque membranaire et la lyse cellulaire par mécanisme de CDC (complement dependent cytotoxicity).
- La **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ADCC** par l'activation des cellules NK via le récepteur FcgRIII.
- La mort cellulaire par **apoptose** par le recrutement des macrophages via le FcgR récepteur.

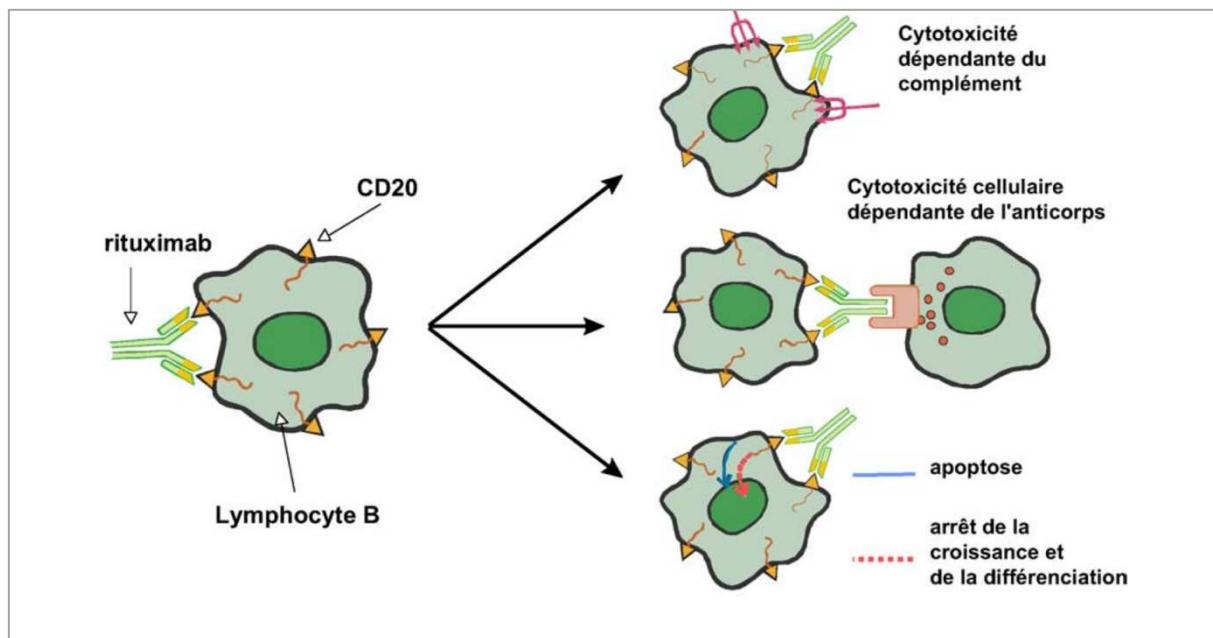


Figure 8. Mécanisme d'action du rituximab [49]

Le rituximab entraîne une déplétion rapide du taux de cellules exprimant le CD20 dans le sang et les tissus lymphoïdes. La déplétion des cellules saines exprimant le CD20 persiste pendant 2 à 6 mois avant de revenir à la normale [50]. Le CD20 n'est pas exprimé à la surface des cellules souches ni sur la grande majorité des plasmocytes ce qui permet de maintenir le taux d'immunoglobulines [50].

Le lymphocyte B est une cellule présentatrice d'antigène et produit de nombreuses cytokines inflammatoire [51]. En réduisant les lymphocytes B, le rituximab diminue la présentation d'antigène par les LB aux Lymphocytes T et donc l'activation lymphocytaire T [52]. Son efficacité dans les maladies auto immunes s'explique par la réduction des cytokines inflammatoires et la réduction du pool de plasmocytes sécréteurs d'anticorps [52, 53].

Le rituximab pourrait également modifier le répertoire des LB mémoire ce qui expliquerait son effet à long terme [54].

B. Indications

1. Hématologie

Le rituximab (Mabthera®) obtient l'AMM en 1998 pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) [55, 56]. C'est l'étude pivot de phase II de McLaughlin et collaborateurs qui a montré un taux de réponse de 48% en monothérapie (4 injections hebdomadaires de 375mg/m²) chez les patients atteints de lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaire [49, 57].

Depuis sa mise sur le marché, le rituximab a révolutionné le traitement des hémopathies B [44]. Il est actuellement utilisé dans les lymphomes folliculaires, les lymphomes non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B CD20 positifs et les leucémies lymphoïdes chroniques [58].

Pour les lymphomes folliculaires les indications sont les suivantes :

- En association à une chimiothérapie pour le traitement des stades III-IV n'ayant jamais été précédemment traités,
- En traitement d'entretien chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction,
- En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie [59].

Concernant les lymphomes folliculaires de bas grade asymptomatique, l'abstention thérapeutique avec surveillance est recommandée étant donné l'évolution indolente et la toxicité potentielle des traitements [60]. Cependant, plusieurs études ont démontré qu'un traitement d'induction puis de maintenance par rituximab chez ces patients améliorent la survie sans progression et retarde l'initiation du traitement en

comparaison à la stratégie d'abstention/surveillance [61–63]. Il est alors utilisé hors AMM dans cette indication.

Concernant les lymphomes du manteau, le rituximab est recommandé en première ligne en association à une chimiothérapie par cytarabine suivie d'une autogreffe de cellules souches. Un traitement d'entretien pendant 2 ans est recommandé [64, 65]. Chez les patients âgés non éligibles à une greffe le rituximab est associé à une chimiothérapie CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisolone).

Pour les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström il est indiqué en première ligne en association à une chimiothérapie (agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome) [49].

2. Dermatologie

En dermatologie, le rituximab est recommandé pour le traitement des CBCL indolents avec des lésions multiples ou récidivantes [2, 13, 37]. Une revue de la littérature regroupant tous les CBCL traités par rituximab en monothérapie a été publiée en 2012 [66]. Au total 44 patients avec LBC CF avaient été traités par rituximab en monothérapie avec un taux de réponse complète de 77% et une durée médiane de réponse allant de 6 à 57 mois. Pour les LBC ZM, 16 patients avaient été traités, le taux de réponse était de 43% et la durée médiane de réponse allait de 6 à 75 mois. Le taux de rechute était de 70% pour les LBC CF et 50% pour les LBC ZM. Gellrich et collaborateurs ont publié une série de 10 patients (8 LBC CF, 1 LBC ZM et 1 LBCGC type MI) traités par 8 cycles de rituximab en monothérapie [67]. Une réponse complète était obtenue chez 7 patients et une réponse partielle chez 2 patients. Valencak et collaborateurs ont rapporté une série de 16 patients (11 LBC CF et 5 LBC ZM) traités par 4 cycles de rituximab en monothérapie avec un taux de réponse complète de

87,5% et un taux de rechute de 35% [41]. Le tableau 5 résume les cas publiés de LBC CF et ZM traités par rituximab en monothérapie.

Auteurs/années	Nombre de patients	Nombre de cycles de traitement	Réponse	Durée de réponse (mois)
LBC CF				
Heinzerling 2000	3	1,2,4	2 RP, 1 RC	5, 12, 10
Gellrich 2001	2	4-8	RP	9
Kennedy 2004	2	4	RP, RC	6,7
Lacouture 2005	1	4	RC	24
Fink-Puches 2005	2	3, 4	RC	24, 14
Gellrich 2005	8	8-10	6 RC, 2 RP	7-30
Errante 2006	1	8	RC	NR
Gitelson 2006	2	4	RC	17-39
Kerl 2006	1	4	RC	18
Morales 2008	10	4	8 RC, 2 RP	6-31
Valencak 2009	11	6	RC	6-57
Brunet-Posenti 2011	1	4	RC	NR
Total	44	1-10	34 RC, 10 RP	6-57
LBC ZM				
Soda 2001	1	4	RP	6
Gellrich 2001	2	4-8	RP	9
Gellrich 2005	1	8	RP	23
Kerl 2006	1	4	RC	24
Morales 2008	5	4-6	1 RC, 2, RP, 1 MD, 1 RI	6-23
Valencak 2009	5	4-6	4 RC, 1 PR	17-75
Seker 2010	1	8	RC	13

Tableau 5. Résumé des cas publiés sur les LBC CF et LBC ZM traités par rituximab en monothérapie, d'après l'article de Fernandez-Guarino et al [66]. RP : réponse partielle, RC : réponse complète, NR : non renseigné, MD : maladie stable, RI : réponse incomplète.

Pour les LBCGC type MI, le rituximab est associé à une chimiothérapie (R-CHOP) [5].

Récemment, le rituximab a obtenu l'AMM (2018) pour le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaire modéré à sévère en association à la corticothérapie générale [68]. La dose utilisée en traitement d'attaque est de 1g à J0 et J14 puis de 500mg à M12 et M18 en traitement d'entretien [69].

Le rituximab a aussi été utilisé avec une bonne efficacité chez des patients atteints de pemphigoïdes bulleuses (PB) résistantes ou en rechutes [54, 70, 71]. Des cas de pemphigoïdes bulleuses induites par anti PD1/PDL1 traitées efficacement par rituximab ont également été rapporté dans la littérature [72, 73]. Plusieurs études rétrospectives suggèrent son efficacité dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle avec un taux de contrôle de la maladie allant de 71 à 100% [74–76].

L'efficacité du rituximab a été rapportée chez quelques patients avec des épidermolyses bulleuses acquises non contrôlées en association aux corticoïdes, à la colchicine et aux autres immunosuppresseurs [77–79].

3. Autres spécialités

Le rituximab est largement utilisé dans les maladies auto-immunes. En effet, les LB jouent un rôle important dans ces pathologies, par la production d'anticorps, la présentation des antigènes aux LT et la production de cytokines [49].

Il a l'AMM pour les pathologies suivantes :

- La polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au

moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) en association au méthotrexate,

- La granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives en association aux glucocorticoïdes [80].

Le rituximab est également utilisé hors AMM pour :

- Les cytopénies auto-immunes (purpura thrombopénique auto-immun et anémie hémolytique auto-immune),
- Les déficits acquis en facteur de la coagulation (Inhibiteurs acquis du facteur VIII, maladie de Willebrand acquise, purpura thrombotique thrombocytopénique),
- Les connectivites (lupus érythémateux systémique, maladie de Gougerot-Sjögren)
- Les dermatomyosites réfractaires,
- Les vascularites associées aux cryoglobulines,
- La sclérose en plaque [52, 81–83].

C. Modalités de prescription et d'administration du rituximab

La prescription du rituximab est hospitalière. Elle est réservée aux spécialistes en hématologie, rhumatologie, dermatologie, néphrologie, pédiatrie et médecine interne.

Le bilan pré-thérapeutique comprend :

- Un bilan biologique standard,
- Des sérologies VIH, VHB et VHC,
- Une électrophorèse des protéines sériques,
- Un électrocardiogramme,
- Une radiographie du thorax [52].

Une mise à jour vaccinale, une vaccination anti grippale et anti pneumococcique sont recommandées avant le début du traitement. Les vaccins vivants sont contre-indiqués sous traitement.

La dose est adaptée à la surface corporelle du patient.

Pour les lymphomes folliculaires non hodgkinien la posologie recommandée est de 375mg/m² de surface corporelle par cure. La fréquence d'administration dépend de la phase du traitement (induction ou entretien) et de l'association ou non à une chimiothérapie [58].

Pour la polyarthrite rhumatoïde, un cycle de rituximab comprend 2 cures de 1g à 15 jours d'intervalle. Des cycles supplémentaires peuvent être réalisés selon l'activité de la maladie.

Concernant le pemphigus vulgaire, la dose utilisée en traitement d'attaque est de 1g à J0 et J14 puis de 500mg à M12 et M18 en traitement d'entretien. La posologie est

adaptée à la surface corporelle uniquement chez les patients avec des indices de masse corporelle (IMC) < 18,5 kg/m² ou > 30 kg/m² selon le protocole utilisé en hématologie, soit 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines [69].

La première perfusion est la plus longue afin de diminuer le risque de réaction précoce liée à la perfusion (fièvre, bronchospasme, tremblement, hypotension, nausées). [43]. Elle doit être débutée à une vitesse de 50mg/h pendant 30 min puis elle pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Lors des perfusions suivantes, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h [58].

Une prémédication intraveineuse par paracetamol, antihistaminique et corticoïde est administrée 30 à 60 min avant chaque cure [58].

Les constantes sont prises toutes les 30 minutes. Une surveillance en chambre après la fin de la perfusion n'est pas systématique.

D. Effets indésirables

Le rituximab est généralement bien toléré, les effets indésirables graves sont rares [50].

1. Effets indésirables liés à la perfusion

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par voie intraveineuse sont les réactions précoces liées à la perfusion/administration (RLPs) tels que la fièvre, les frissons, les nausées, les céphalées et l'asthénie [50]. D'autres symptômes moins fréquents tels que l'hypotension, le bronchospasme, le prurit, l'urticaire, l'angiooedème sont également rapportés. Ils surviennent dans les heures suivant le début de la perfusion. Ils sont plus fréquents lors de la première perfusion

et diminuent lors des perfusions suivantes. Ces réactions sont liées à la libération de cytokines et de médiateurs chimiques [50]. Des RLPs sévères comme le syndrome de relargage cytokinique, le syndrome de lyse tumorale et le choc anaphylactique sont plus rares.

2. Effets indésirables infectieux

Malgré la déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab, le pool de plasmocytes est maintenu et les taux d'immunoglobulines restent stables chez les patients traités. Il n'y a donc pas d'augmentation de la fréquence ou de la gravité des infections.

Dans les études cliniques, les infections bactériennes et virales sont rapportées chez 30 à 55% des patients traités pour un lymphome non hodgkinien [44]. Les infections graves (grade 3/4) surviennent chez environ 4% des patients traités par du rituximab en monothérapie dans les études randomisées.

Des cas de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rarement rapportés [44, 48]. La majorité des patients avaient reçu le traitement en association à une chimiothérapie.

Le rituximab est associé à un risque de réactivation du virus de l'hépatite B [84]. Une sérologie VHB doit être réalisé avant le début du traitement. En cas de sérologie positive, le patient doit être adressé à un hépatologue afin d'envisager un traitement.

3. Effets indésirables hématologiques

Des cytopénies peuvent survenir sous traitement (neutropénie, leucopénie, thrombopénie). Elles sont le plus souvent peu sévères et réversibles. Des neutropénies tardives après l'arrêt du traitement sont également observées [85].

4. Effets indésirables cardiaques

Des cas d'angine de poitrine, d'arythmie (flutter et fibrillation auriculaire), d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par rituximab [48]. La décompensation d'une pathologie cardiaque préexistante impose un suivi étroit chez les patients à risque.

5. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été décrits :

- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, dyspepsie, anorexie,
- Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie, œdèmes, élévation des LDH, hypocalcémie,
- Affections psychiatriques : dépression, nervosité,
- Système nerveux : anxiété, agitation, insomnie, paresthésie, vertiges,
- Système musculo-squelettique : arthralgie, myalgie, douleurs, hypertonie
- Appareil respiratoire : toux, sinusite, bronchite, pneumopathie
- Peau et annexes : sueurs nocturnes, urticaire, zona, herpès
- Organes des sens : conjonctivite, troubles de la sécrétion lacrymale, modification du goût, acouphènes, otalgie [48].

E. Contre-indications

Les contre indications au traitement par rituximab sont :

- Une hypersensibilité à la substance active, aux protéines d'origine murine ou aux excipients,
- Une infection sévère évolutive,
- Un déficit immunitaire sévère,
- Une insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée [48].

Il y a très peu de données publiées concernant les femmes enceintes exposées au rituximab. Une lymphopénie et une thrombopénie (sans conséquence clinique) ont néanmoins été observées chez les nouveau-nés de mère traitées par rituximab. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes autorise son utilisation pendant la grossesse si le traitement est indispensable et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

F. Coût du traitement

Le rituximab par voie intraveineuse est disponible sous forme de flacon de 10ml contenant 100mg ou 50 ml contenant 500mg de produit. Le coût d'un flacon de 100mg de MABTHERA ® est de 141,195 €. Le coût d'un flacon de 500mg est de 705,977 € (d'après le site du laboratoire Roche, dernière actualisation 1 juillet 2024).

III. Le développement du rituximab sous-cutané

A. Rationnel

Depuis sa mise sur le marché en 1997 le rituximab a révolutionné le traitement des hémopathies B. Il est le traitement de référence pour les LNH, lymphome B diffus à grandes cellules et la LLC [43]. C'est par voie intraveineuse (IV) qu'il est classiquement administré. La durée de perfusion varie entre 1,5 et 6 heures [43].

La forme SC a été développée afin de faciliter l'administration du rituximab, l'accès au traitement et de réduire les coûts [43]. Une dose fixe de 1400 mg est utilisée et l'administration dure environ 5 minutes [86].

La forme SC a obtenu l'AMM dans l'Union Européenne pour le traitement du LNH en 2014 et de la LLC en 2016.

Le programme de développement de la forme SC a été fondé sur la considération scientifique que des taux sériques de rituximab au moins aussi élevés que ceux obtenus après une perfusion IV entraîneraient le même degré de saturation des cibles et, par conséquent, le même degré d'efficacité. La concentration résiduelle (Cr) est la concentration sérique minimale permettant une saturation des cibles et donc l'effet pharmacodynamique souhaité.

Nous nous intéresserons ici au développement de la forme SC dans les LNH essentiellement.

B. Programme de développement du rituximab sous-cutané

1. Formulation : utilisation d'une hyaluronidase recombinante

L'utilisation de la formulation IV n'était pas possible (volume d'injection trop important).

Une nouvelle formulation était nécessaire avec pour objectif de réduire le volume d'injection tout en gardant une efficacité comparable. Ainsi, la formulation SC a été d'abord concentrée 12 fois plus que la formulation IV (120mg/ml). Elle a ensuite été associée à une hyaluronidase humaine recombinante (rHuPh20). Les hyaluronidases dégradent les acides hyaluroniques composant de la matrice extracellulaire ce qui permet de diminuer la résistance à l'écoulement des fluides, donc d'augmenter la diffusion et l'absorption des substances coadministrées simultanément par voie SC [87–89].

2. Études précliniques

Les premières études comparant la formulation IV et SC ont été conduites chez les singes et les souris. Elles ont montré que le rituximab SC avait les mêmes propriétés pharmacocinétiques (PK), pharmacodynamiques (PD) et la même activité antitumorale que la formulation IV [43, 90, 91].

Dans l'étude de Mao et collaborateur, 11 singes étaient traités soit par 2 doses de rituximab SC (10mg/kg) administrées à une semaine d'intervalle, soit la dose classique utilisée par voie IV. Une biopsie ganglionnaire axillaire et des prélèvements sanguins étaient réalisés chez les deux groupes afin de comparer les paramètres PK et PD. La Cr de rituximab obtenue était similaire pour la forme SC et IV [91]. Les propriétés PD

(saturation des cibles et déplétion des cellules exprimant le CD20) étaient équivalentes pour les deux formes (Figure 9).

Les effets pharmacodynamiques ont été également étudiés dans un modèle de xénogreffe utilisant des cellules de lymphome du manteau humain chez des souris.

Les souris recevaient 3 cures de rituximab (une cure par semaine) à la dose de 3,10 et 30mg/kg pour la voie IV ou 5,16 et 50mg/kg pour la forme SC. La réduction de la taille tumorale était comparable pour les doses de 10mg/kg par voie IV versus 16mg/kg par voie SC et 30mg/kg par voie IV versus 50mg/kg par voie SC [90].

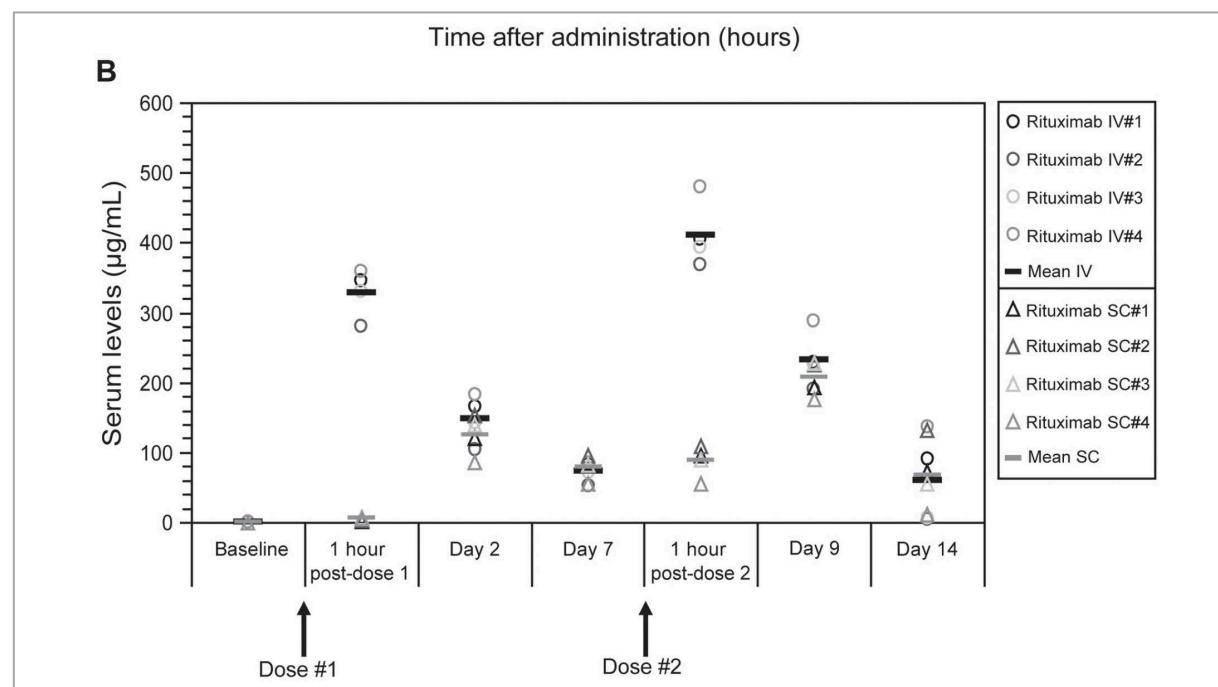


Figure 9. Paramètres PK du rituximab chez les singes, d'après Mao et al [91]. Dosage du rituximab dans le serum après 2 doses SC (10mg/kg) ou 2 doses IV espacées d'une semaine.

3. Dosage

Pour la forme SC du rituximab, l'objectif était d'utiliser une dose fixe, non adaptée à la surface corporelle afin de faciliter la préparation du traitement et diminuer les erreurs de dosage. Le développement d'une dose fixe a été encouragé par un étude de simulation de Wang et collaborateurs portant sur 12 anticorps monoclonaux [92]. Les données PK et PD étaient issues d'études publiées dans la littérature. Pour le rituximab, les paramètres PK n'étaient pas modifiés lorsqu'une dose fixe était utilisée par rapport à la dose adaptée à la surface corporelle.

La dose fixe de 1400mg a été déterminée lors de l'étude de phase IB SparkThera [93, 94]. Lors de la première étape de l'étude, 124 patients avec un lymphome folliculaire ayant répondu au traitement d'induction étaient randomisés pour recevoir une dose de rituximab SC (375mg/2, 625mg/m² ou 800mg/m²) ou du rituximab IV (375mg/m²). Ils recevaient par la suite un traitement d'entretien par rituximab IV pendant 2 ans (Figure 10). L'objectif était de déterminer la dose SC qui permettait d'atteindre une Cr de rituximab similaire à celle obtenue par voie IV.

Lors de la deuxième étape, 154 patients additionnels étaient inclus (y compris ceux avec une surface corporelle élevée) et recevaient soit du rituximab SC à la dose fixe de 1400mg (déterminée dans la 1^{ère} étape) soit du rituximab IV (375mg/m²) pour une durée totale de 2 ans. L'objectif était de démontrer que la Cr obtenue avec le rituximab SC était non inférieure à celle obtenue avec la formulation IV. Le rapport de la moyenne géométrique Cr rituximab SC/Cr rituximab IV était de 1,24 avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance 90% à 1,02, ce qui permettait de conclure à la non-infériorité.

La dose de 1400mg a été utilisée dans l'étude de phase III SABRINA.

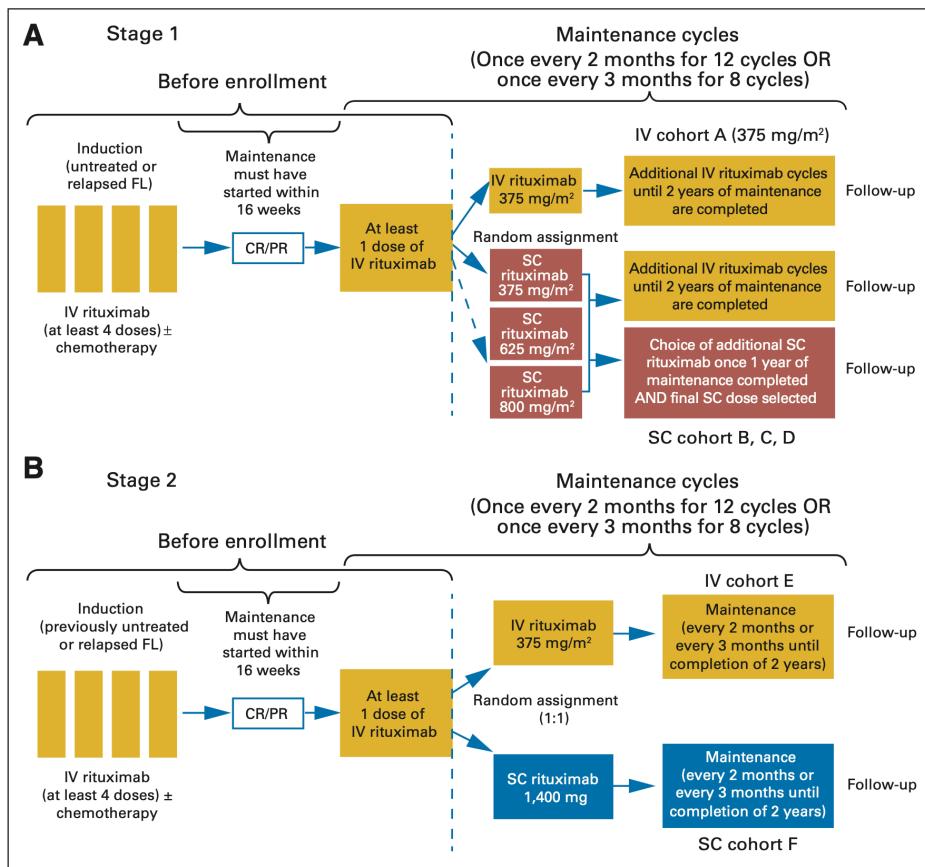


Figure 10. Design de l'étude SPARKTHERA de recherche de dose. CR : réponse complète, PR : réponse partielle [94].

4. Efficacité et tolérance

C'est dans l'étude de phase III SABRINA (étape 2) que l'efficacité et la tolérance de la nouvelle formulation SC ont été étudiées. L'objectif était de comparer le profil PK, l'efficacité et la tolérance du rituximab SC versus IV pendant la phase d'induction et d'entretien chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire non préalablement traités [95].

Pour la phase d'induction, les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 dans le groupe SC ou dans le groupe IV. Pour le groupe SC, la première injection était faite par voie IV à la dose de 375mg/m² suivie de 7 cycles de rituximab SC à la dose de 1400mg en association à une chimiothérapie (CHOP ou CVP). Pour le groupe IV, les patients recevaient 8 cycles de rituximab IV en association à une chimiothérapie (CHOP ou CVP). Le traitement d'entretien consistait en une administration de rituximab (SC ou IV selon le groupe initial) toutes les 8 semaines pendant 24 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

Les critères d'évaluations principaux étaient le taux de réponse globale incluant les patients présentant une réponse complète, une réponse complète non confirmé ou une réponse partielle à la fin de la phase d'induction.

Le taux de réponse globale était similaire dans les deux groupes à la fin de la phase d'induction (84,9% dans le groupe IV et 84,4% dans le groupe SC). Le taux de réponse était aussi comparable dans les sous-groupes incluant le sexe et la surface corporelle (Figure 11) [43].

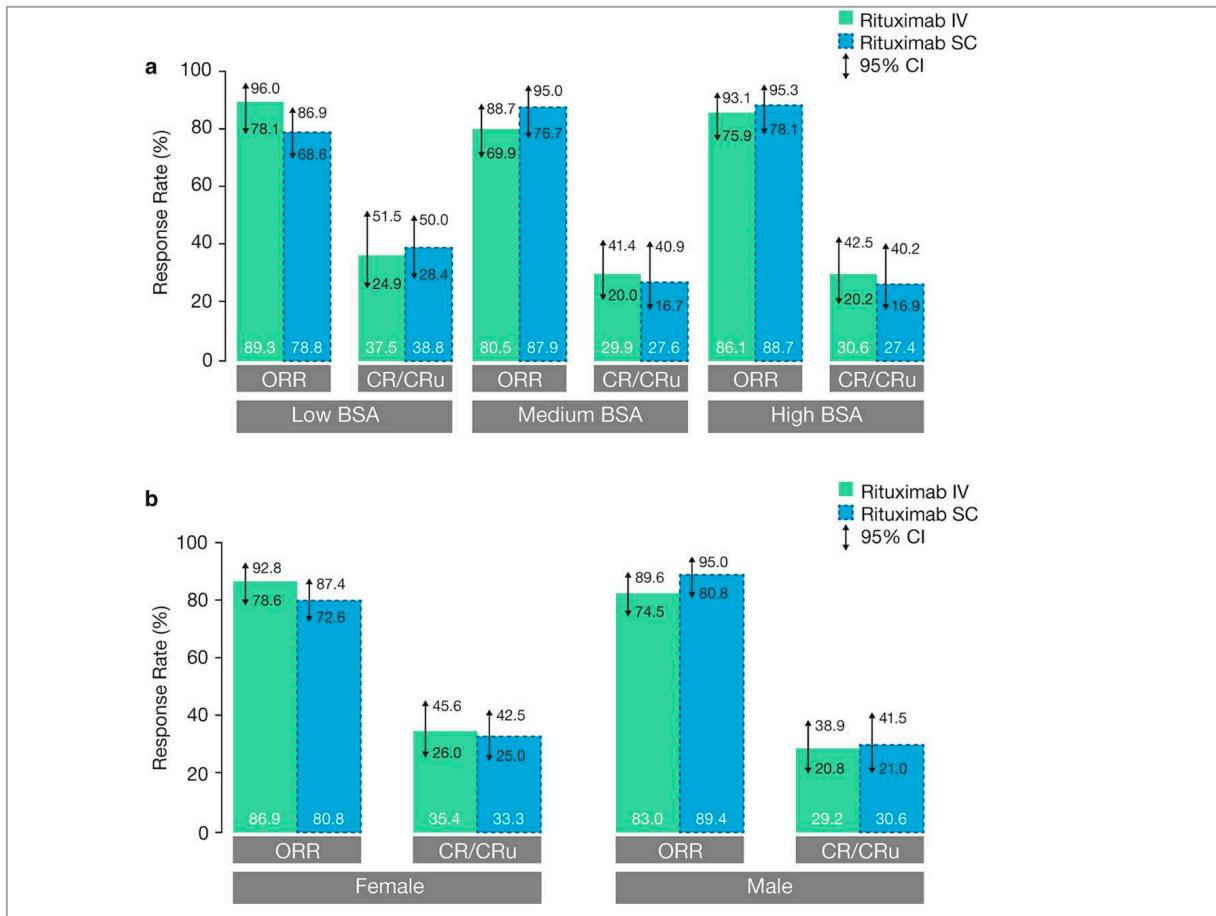


Figure 11. Taux de réponse en fonction de la surface corporelle (BSA) (a) et du sexe (b), d'après l'étude de Davies et al. ORR : overall response rate (taux de réponse globale), CR/CRu : réponse complète confirmée ou non confirmée [43, 95].

La proportion d'effets indésirables était similaire entre les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles digestifs, les infections et les réactions liées à l'administration du traitement [95]. La neutropénie était l'effet indésirable de grade III le plus fréquent dans les deux groupes. Les réactions liées à l'administration du traitement étaient plus fréquentes dans le groupe SC (48 %) que dans le groupe IV (35 %). Dans le groupe SC, il s'agissait essentiellement d'un prurit, d'un érythème au site d'injection, d'une éruption cutanée (rash) et d'une douleur au site d'injection. Pour le groupe IV, les frissons et le prurit étaient les réactions les plus rapportées. Elles survenaient majoritairement après le 1^{er} cycle de traitement.

Les données issues de la pharmacovigilance (34 000 patients exposés au rituximab SC en 2016) étaient cohérentes avec celles retrouvées dans les essais cliniques [43].

C. Bénéfice de la forme sous-cutanée

1. Réduction du temps de traitement

Le développement de la forme SC a permis de réduire considérablement le temps de traitement. L'injection SC dure environ 5 minutes alors qu'il faut compter entre 1 heure et demi et 6 heures pour la forme IV [58, 86]. La dose ne doit pas être adaptée à la surface corporelle, elle est de 1400 mg pour chaque cure. Le premier cycle de traitement est toujours fait par voie IV afin de ralentir ou d'arrêter la perfusion si des effets indésirables apparaissent. Après l'injection SC, une surveillance d'au moins 15 minutes en hôpital de jour est nécessaire [86]. Si le rituximab SC est administré seul ou en association à une chimiothérapie orale ou par voie SC, la pose d'un accès veineux n'est plus nécessaire.

Le temps de préparation du médicament en pharmacie est également diminué pour la forme SC. Il est d'environ 3 minutes pour la formulation SC et 10 minutes pour la voie IV [96].

2. Amélioration de la qualité de vie des patients

Cette diminution du temps passé en hôpital de jour est très appréciée par les patients. Dans l'étude prospective randomisée PrefMab l'objectif était d'évaluer la préférence pour la forme SC ou IV chez les patients atteints de LF ou de lymphome B diffus à grandes cellules non précédemment traités [97]. Les patients recevaient la première dose par voie IV puis selon le groupe, 3 cures de rituximab SC suivies de 4 cures par

voie IV ou 3 cures par voie IV suivies de 4 cures par voie SC en association à une chimiothérapie. La préférence des patients était évaluée à l'aide d'un questionnaire « Patient preference questionnaire » (PPQ) aux cycles 6 et 8. Le confort et facilité de prise du traitement étaient évalués par deux autres questionnaires : le Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ) et le Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) aux cycles 4 et 8 [98].

Dans les deux groupes, 77-84 % des patients préféraient la forme SC au 8^{ème} cycle de traitement. Les raisons principales de cette préférence étaient la diminution du temps passé à l'hôpital, un traitement plus confortable et une charge émotionnelle moindre qu'avec la formulation IV. Les réponses aux CTSQ étaient similaires dans tous les domaines quel que soit la séquence de traitement. Concernant le RASQ, le rituximab SC avait un score plus élevé dans les domaines suivants : « Impact psychologique », « Impact sur les activités de la vie quotidienne », « Facilité de prise du traitement », « Satisfaction du traitement ».

3. Réduction des coûts liés au traitement

L'utilisation de la forme SC permet de réduire le temps de préparation et d'administration du médicament, la durée d'hospitalisation, mais également la charge de travail des professionnels de santé. L'impact économique lié à cette diminution du temps de traitement a été étudié dans plusieurs études.

L'étude de De Cock et collaborateur avait pour objectif de quantifier le temps de travail du personnel soignant et la durée d'hospitalisation («chair time») pour la forme IV et SC dans 8 pays différents soit 30 unités de jour d'oncologie [99]. Le temps de travail du personnel soignant était défini par la durée nécessaire pour effectuer une tâche

définie, il était mesuré à l'aide d'un chronomètre. Le temps soignant moyen (tous les pays confondus) était de 35 minutes pour la voie IV et 23,7 minutes pour la forme SC, soit une réduction de 11,3 minutes par cure [99]. Pour la voie IV, les principales tâches impactant ce temps étaient la pose du cathéter et la surveillance des constantes pendant la perfusion. Pour la voie SC, il s'agissait de la durée de l'injection. Le temps moyen entre l'entrée et la sortie du patient de la chambre d'hôpital de jour était de 262,1 minutes pour la forme IV versus 67,3 minutes pour la forme SC, soit une réduction de 74 % par cure. L'étude montre qu'environ 3,5 patients pourraient être traités par voie SC pour 1 patient traité par voie IV. Cette étude suggère que l'utilisation de la formulation SC permettrait de traiter un nombre plus important de patients, d'optimiser l'organisation des hôpitaux de jour et par conséquent faire de potentielles économies.

L'étude française multicentrique SMABCare menée en 2017 avait pour objectif d'évaluer l'impact économique de l'utilisation de la formulation SC du rituximab en traitement d'entretien par rapport à l'utilisation classique par voie IV chez les patients avec un LF [96]. Le coût d'un cycle de traitement comprenait le coût du traitement, de la prémédication, du matériel nécessaire, de l'hospitalisation, mais également le coût du temps infirmier et de la préparation en pharmacie (Figure 12). L'utilisation de la forme SC du rituximab permettait d'économiser 109,20€ par cycle en comparaison à la forme IV. Ce bénéfice était en majeur partie lié au coût du rituximab SC (différence 85,80€ entre les deux formes, $p<0,004$).

Cependant, l'analyse de sensibilité montrait que la formulation IV pourrait être plus intéressante dans les 2 situations suivantes :

- Chez les patients avec de petites surfaces corporelles ($< 1,7 \text{ m}^2$),

- En cas de diminution du prix du rituximab IV liée à l'apparition des Biosimilaires (Bs).

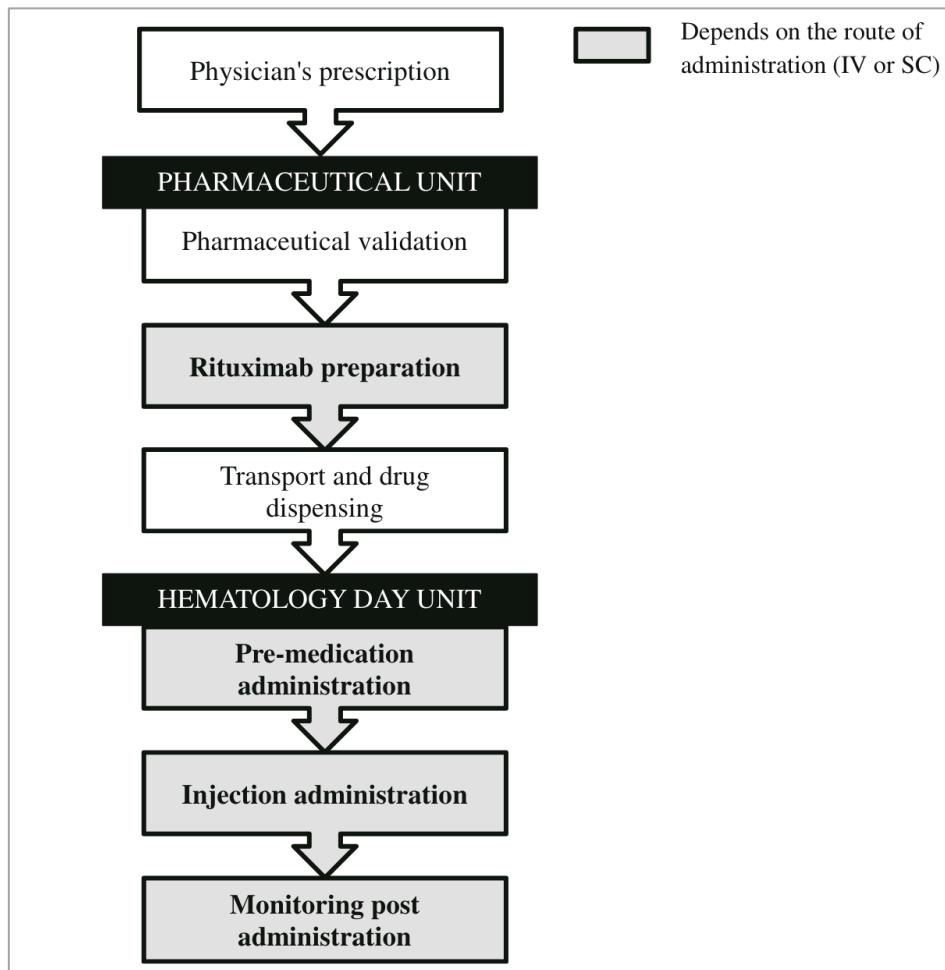


Figure 12. Identification des coûts pour un cycle de traitement par rituximab d'après l'étude SMABCARE. La prescription médicale, la validation en pharmacie et le transport ne dépendaient pas de la voie d'administration [96].

Ce bénéfice économique a également été retrouvé dans l'étude néerlandaise de Mihajlović et al. [100]. L'objectif était d'identifier les coûts liés à la préparation et l'administration d'une cure de rituximab et de les comparer entre la forme IV et SC. L'évaluation était faite pour 33 cures par voie IV et 20 cures par voie SC administrées

chez des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules entre 2012 et 2014.

Les coûts étaient divisés en 4 catégories :

- Coût du produit incluant la part de produit gaspillé,
- Coûts liés à l'hospitalisation,
- Coûts liés à la préparation en pharmacie et à l'administration par les soignants,
- Coûts liés au matériel nécessaire.

Le coût moyen d'une cure de rituximab IV était de 1907,49€ (95% CI, 1835.19 €–1979.79 €) pour une surface corporelle moyenne de 1,8821 m² et de 1822,15 € pour une injection SC, soit une différence de 85,34 €. Concernant les coûts liés à l'hospitalisation, la différence était de 107,94 € entre la forme IV et SC. Le coût de produit perdu lié à l'adaptation à la surface corporelle avec la forme IV était estimé à 69.11 € par cure. Lorsque l'ensemble des coûts était pris en compte, le coût total était de 2176.26 € (95% CI, 2134.77 €–2217.74 €) pour la voie IV et 1911.09 € (95% CI, 1901.42 €–1920.76 €) pour la voie SC, soit une différence de 265.17 € (95% CI, 231.9 €–298.35 €).

Au total, l'utilisation de la formulation SC semble être économiquement avantageuse.

Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études publiées dans la littérature (Figure 13) [101].

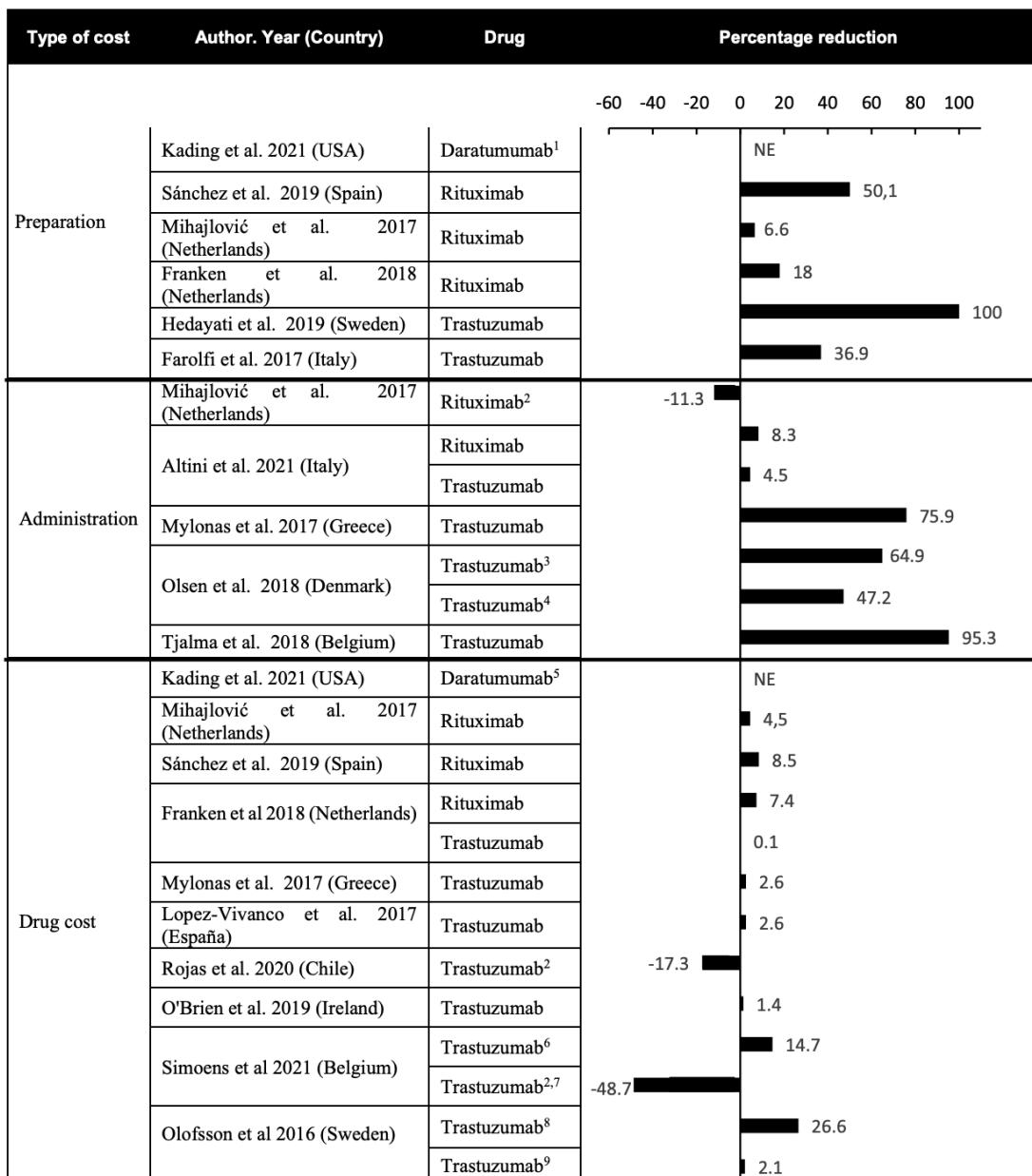


Figure 13. Pourcentage de réduction des coûts avec l'administration des traitements par voie SC par rapport à la voie IV. D'après la revue de la littérature publiées par Parra et collaborateur [101].

Cependant, la plupart de ces études comparent le rituximab SC au Mabthera® IV et non aux biosimilaires (Bs). En effet, depuis 2017, plusieurs Bs du Mabthera® IV ont obtenu l'AMM (Rixathon, Truxima, Ruxience...). L'utilisation des Bs est intéressante sur le plan économique. Leur prix de vente est moins important, ce qui permet de stimuler la concurrence et d'induire une baisse du prix des médicaments biologiques.

En France en 2024 le tarif de responsabilité (prix de vente aux établissements) d'un flacon de 500mg de Rixathon est de 345,929 € alors qu'il est de 705,977 € pour un flacon de Mabthera® IV [102]. Le tarif de responsabilité du Mabthera® SC est de 1 488,555 € pour une dose fixe de 1400 mg. Avec l'arrivée des biosimilaires sur le marché, le bénéfice économique de la forme SC nécessite donc d'être réévalué.

L'étude rétrospective espagnole de Sanchez et collaborateur avait pour objectif de comparer les coûts des deux formes. Une analyse de sensibilité complémentaire permettait de prédire si les résultats étaient modifiés avec les Bs (Tableau 6). Lorsque l'ensemble des coûts étaient pris en compte, une baisse de plus de 34 % du prix du Bs IV par rapport au Mabthera® IV entraînait une perte du bénéfice économique de la forme SC [103].

Voie d'administration	IV	IV Bs	SC	IV	IV	IV
Réduction (%)	0%	0%	0%	-33%	-34%	-35%
Réduction	0	0	0	-348,76	-359,33	-369,9
Prix du médicament (€)	1056.85	893.08	1334.77	708.09	697.52	686.95
Prix du médicament par cycle (€)	1458.45 ¹	1232.45 ¹	1334.77	977.16 ¹	962.58 ¹	947.99 ¹
Coût de préparation par cycle (€) ²	4.49	4.49	2.24	4.49	4.49	4.49
Coût d'administration par cycle (€) ³	493	493	123	493	493	493
Coût total par cycle (€)	1955.94	1729.94	1460.01	1474.65	1460.07	1445.48

Tableau 6. Analyse de sensibilité issue de l'étude de Sanchez et collaborateur comparant le coût total par cycle pour la forme SC et IV lorsque le prix du rituximab IV est réduit [103]. ¹Pour une dose moyenne de 690 mg ; ²Incluant le coût de la préparation en pharmacie et du temps infirmier ; ³Coût lié à l'hospitalisation.

Au total, le coût du rituximab SC seul est plus élevé que les Bs à dose équivalente.

Il n'y a pas d'étude comparant directement les coûts entre la forme SC et les Bs.

Le rituximab SC et les Bs IV sont plus intéressants économiquement que le Mabthera® IV [104]. La forme SC permet d'augmenter le nombre de patient traité et d'améliorer le confort des patients.

D. Utilisation de la forme sous-cutanée

Le choix d'utiliser la formulation SC plutôt qu'IV pour les patients avec un LNH dépend de chaque service d'hématologie. Il n'y a pas de recommandation préconisant l'utilisation d'une forme plutôt qu'une autre. La formulation SC a également été utilisée en dehors des indications de l'AMM, dans d'autres pathologies ou selon d'autres modalités.

En dermatologie, la formulation SC a été utilisée pour le traitement des maladies bulleuses auto-immunes [105]. Dix-sept patients issus du Centre Hospitalier de Barcelone ont été traités avec du rituximab SC en traitement d'entretien. Parmi eux, on comptait 12 pemphigus vulgaires, 3 pemphigus foliacés, une pemphigoïde bulleuse et une pemphigoïde des muqueuses. L'équipe rapporte également avoir utilisé le rituximab en traitement d'induction pendant la période COVID. La première injection était faite par voie IV (375mg/m²) suivie de 3 injections SC (1400mg). Une nouvelle injection SC était faite en cas de rechute précoce ou d'absence de réponse complète. Deux patients atteints de pemphigus vulgaire ont été traités avec le protocole ci-dessus. Un patient présentait une réponse complète et l'autre une réponse partielle à 2 mois de traitement.

Une administration du rituximab SC directement au domicile des patients a également été rapportée dans la littérature. Wolfromm et collaborateur ont publié une série de 39 patients ayant reçu au moins une dose de rituximab SC au domicile [106]. La première injection IV et la deuxième injection SC étaient faites à l'hôpital. Les patients avec des comorbidités nécessitant une évaluation médicale avant traitement étaient exclus. La majorité des patients avaient une hémopathie (lymphome folliculaire n=25, lymphome du manteau n=7, lymphome de la zone marginal n=3, leucémie à tricholeucocytes n=1) et 3 avaient une anémie hémolytique auto-immune. Au total, 174 injections SC avaient été administrées au domicile. Les effets indésirables étaient rares : neutropénie retardée (n=3), infections respiratoires (n=4), un cas de pneumocystose, diarrhée de grade III (n=1), cancer (n=2), un décès non lié au traitement. L'administration au domicile était associée à une économie de 146 592 euros. Cette étude suggère que chez des patients avec peu de comorbidités l'administration du rituximab SC au domicile est envisageable. Elle permettrait d'améliorer le confort du patient, de diminuer l'afflux de patient dans les unités d'hôpitaux de jour et de diminuer le coût du traitement.

E. Déroulement d'un cycle de traitement

La première cure de rituximab est toujours administrée par voie intraveineuse en hôpital de jour. La première perfusion est longue entre une heure et demi et 6 heures. La dose est adaptée à la surface corporelle (375 mg/m²).

Le rituximab IV doit être dilué dans du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 % sous une hotte à flux laminaire et conditionné dans une poche stérile par le préparateur en pharmacie (Figure 14) [58].

Les constantes sont prises à l'arrivée du patient. L'infirmier/ère pose la voie veineuse périphérique. Le patient reçoit une prémédication par voie IV : paracétamol et polaramine administrées 1 heure avant le début de la perfusion et méthylprednisolone administrée 30 minutes avant. Les constantes sont prises toutes les 30 minutes jusqu'à la fin de la perfusion. Il n'y a pas de surveillance nécessaire une fois la perfusion terminée.



Figure 14. Conditionnement du rituximab IV sous la hotte à flux laminaire par les préparateurs en pharmacie du CHU de Lille.

Les cures suivantes sont administrées par voie SC à la posologie unique de 1400mg. Le produit est stocké en pharmacie sous forme de flacon en verre contenant 1400mg soit 11,7ml (Figure 15). Tout le contenu du flacon doit être prélevé.

Les constantes sont prises à l'arrivée du patient. Une prémédication par voie orale par paracétamol et antihistaminique est administrée 30 minutes avant le début du traitement. L'injection se fait dans la paroi abdominale. Elle dure environ 5 minutes.

Une surveillance de 15 minutes en hôpital de jour est nécessaire avant la sortie du patient [86].



Figure 15. Guide d'utilisation du Mabthera® SC pour les professionnels de santé (d'après le site du Laboratoire Roche).

Sur la figure 16 issue de l'article de De Cock et collaborateurs sont détaillées les différentes étapes nécessaires à l'administration du rituximab IV et SC.

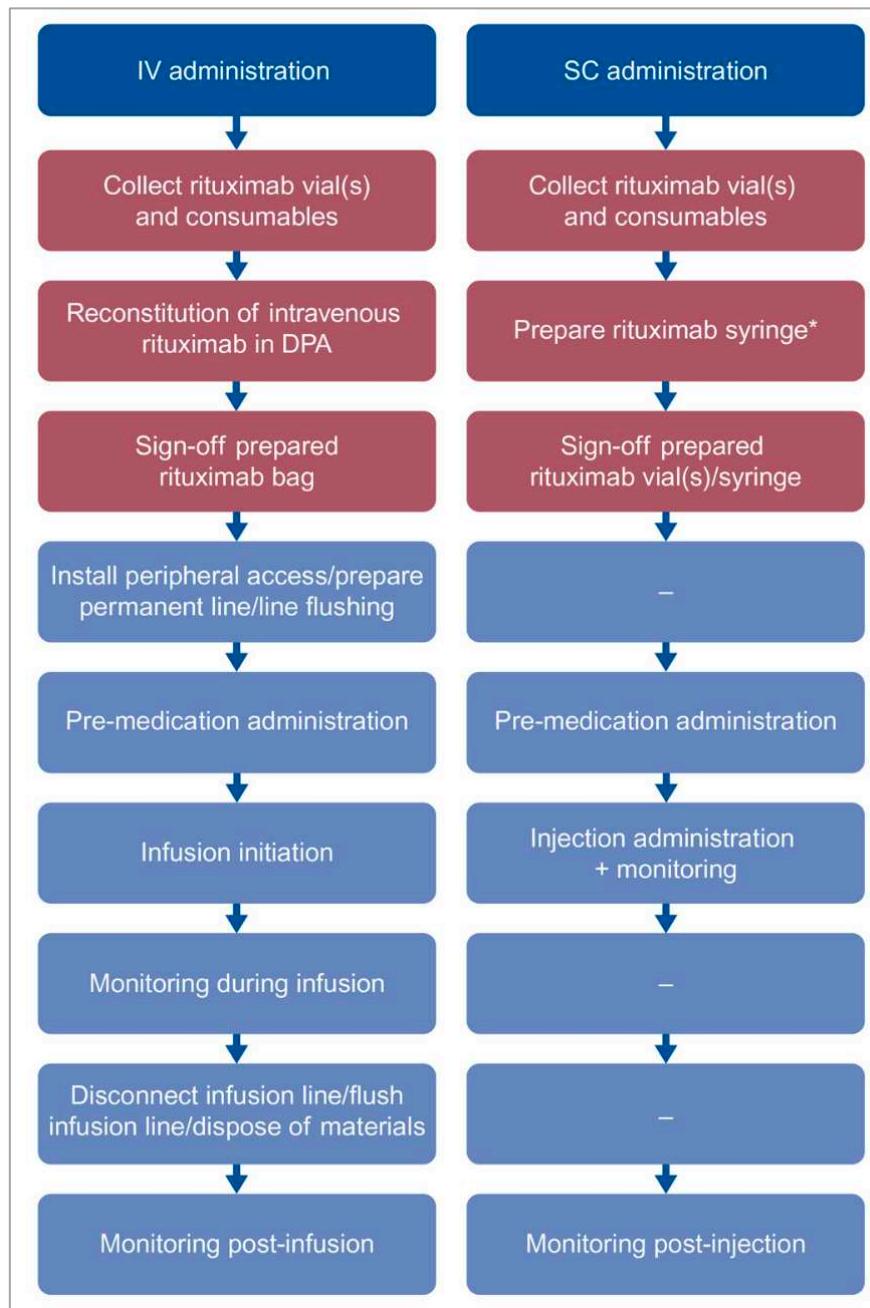


Figure 16. Déroulement d'un cycle de rituximab IV et SC d'après l'article de De Cock et collaborateurs [99].

IV. Rationnel de l'étude

Le rituximab SC est une alternative intéressante pour le traitement des LNH en termes de confort pour le patient et d'optimisation des coûts. Son efficacité et sa tolérance sont comparables à la formulation IV pour le traitement des LNH et LLC [95]. Il est utilisé de façon courante en hématologie au CHU de Lille. En dermatologie, il est recommandé par voie IV pour le traitement des CBCL indolents avec lésions multiples ou récidivantes. Dans les dernières recommandations américaines (NCCN guidelines), le rituximab SC peut être utilisé en relais d'une première injection par voie IV pour les CBCL indolents (LBC CF et LBC ZM) [37]. Il n'y a pas de données dans la littérature sur l'utilisation du rituximab SC dans les CBCL.

Nous rapportons une série de 5 patients avec CBCL indolents traités par du rituximab SC. La préférence des patients pour l'une des deux formes a été évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé. Une évaluation des coûts du traitement pour les deux formulations a été réalisée.

2ème partie: Article

I. Subcutaneous rituximab in indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: a case series of 5 patients with the evaluation of the medico economic impact.

Carla Fassanaro¹, Sarah Faiz^{1,2}, Olivier Carpentier^{1,3}, Élise Toulemonde¹, Ines Arib⁴, Amélie Bruandet⁵, Benoit Dervaux⁵, Laurent Mortier^{1,6}

¹ Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, F-59000 Lille, France

² Service de Dermatologie, Hôpital de Douai, Douai, France

³ Service de Dermatologie, Hôpital de Roubaix, Roubaix, France

⁴ Service des maladies du sang, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁵ Département d'Information Médicale, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁶ Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, Université de Lille, U1189 Inserm, F-59000 Lille

Key words: Primary Cutaneous B-cell lymphoma, Cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone lymphoma, follicle center lymphoma, rituximab, subcutaneous rituximab.

A. Introduction

Rituximab is a human/murine, chimeric anti-CD20 monoclonal antibody used in patients with various CD20-expressing lymphoid malignancies (1). It is conventionally administered by intravenous (IV) infusion for 1,5 to 6 hours (2,3). The dose depends on the patient's body surface area (375mg/m²). The first infusion is the longest to minimize the risk of side effects (4). Subcutaneous (SC) rituximab was developed to reduce administration time and costs and to improve access to treatment. Clinical

studies have demonstrated the non-inferiority of SC rituximab to the IV formulation in terms of pharmacokinetics, efficacy and safety for patients with non-hodgkin lymphomas (NHLs) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) (3,5). The subcutaneous formulation is 12 time more concentrated and co formulated with a recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to increase the absorption and dispersion of the rituximab (4). The SC route uses a fixed dose of 1400mg with an administration time of approximately 5 minutes. The SC formulation obtained European Medicines Agency's (EMA) approval as an alternative to the IV infusion in both NHL (2014) and CLL (2016). Using SC rituximab seems to be financially attractive even if the cost of the SC formulation is higher than the IV formulation (6-8).

In dermatology, rituximab is used for indolent primary cutaneous B cell lymphoma (CBCL) (follicular center lymphoma (FCL) and marginal zone lymphoma (MZL)) with multiple or recurrent lesions (9,10). It has also been used in intra lesional injections in a few patients, with good efficacy (11). To our knowledge, there are no data on the use of the SC formulation in indolent CBCL. We report a case series of five patients with indolent CBCL treated by subcutaneous rituximab with analysis of medical and economic impacts.

B. Patients and methods

We retrospectively analyzed data from patients diagnosed with CBCL between 2015 and 2023 at the Lille University Hospital and its regional hospitals. Patient data was collected using the Lille University Hospital software. This study was conducted in accordance with the French National Data Protection Commission (CNIL MR004).

All of the patients treated with subcutaneous rituximab for indolent CBCL were included.

The initiation of rituximab was decided upon a multidisciplinary consultation meeting. The first dose was always administered by IV infusion (375mg/m²) as recommended in order to stop the infusion in case of an adverse event. Following cycles were administered by SC injections at a single dose of 1400mg. The treatment plan was one SC injection per week for four weeks, then one course per month for four months. All of the patients received a total of 8 cycles. The treatment was administered in the Dermatology day care unit. The first infusion was the longest to minimize the risk of infusion related reactions (six hours or more). The following SC injections were administered in the abdomen for 5 minutes. Premedication with an anti-pyretic drug (acetaminophen), an antihistaminic drug (desloratadine) and methylprednisolone (only for the IV infusion) was given before each infusion of rituximab. Patients were monitored for 1 hour after SC injections and left directly after IV infusion if vitals were good.

At the end of the 8 cycles, patients completed the validated Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) (12,13). It was created to assess patients' perceptions and satisfaction of rituximab SC (RASQ-SC) or IV rituximab (RASQ-IV) (13). This evaluation is based on different fields: physical impact, psychological impact, impact on activities of daily living, convenience, and overall satisfaction. Details are given in **Appendix 1**.

Nurses of the day unit were also questioned about their satisfaction with the SC form. We estimated the average cost of 8 treatment courses including the cost of the treatment and the cost of day unit hospitalization. The cost of preparation in pharmaceutical unit, nursing time, materials, and pre-medication were included in the cost of day unit. Treatment costs (Mabthera and biosimilars) were taken from the public

drug database. The cost of a stay in a dermatology day care unit was obtained from the 2021 French national cost scale. We also estimated the cost of treatment if all 8 courses would have been administered by IV infusion.

C. Results

Patients

Five patients were treated with rituximab SC. The patients' characteristics are shown in **table 1**. All patients were males. The mean age was 51.6 years, ranging from 20 to 66. Mean body surface area was 2.14 m². Three patients had FCL and two patients had MZL. The diagnosis was established in all patients by routine histopathology and immunophenotyping on skin biopsy samples by a trained pathologist, with experience in cutaneous lymphomas. All patients had multiple lesions. Two of them had multiple lesions involving at least three different body region [4]. None of the patients had extracutaneous involvement. Two of them had received treatments prior to Rituximab, including radiotherapy (patient 2) and photodynamic therapy (patient 5).

Patient n°	Histological type	Age (year)	Gender	BSA (m ²)	Prior treatment lines	Staging
1	FCL	63	M	2,24	None	T2aN0M0
2	MZL	60	M	2,22	Radiotherapy	T3bN0M0
3	MZL	20	M	2,45	None	T3bN0M0
4	FCL	66	M	1,95	None	T2aN0M0
5	FCL	49	M	1,85	PDT	T2aN0M0

Table 1. Clinical characteristics of patients. M: male; PDT: photodynamic therapy.

Response to treatment

All five patients (100%) had a complete response after 8 cycles **Figure 1**. The mean follow-up time was 8.6 months. The responses to treatment are summarized in **table 2**. A clinical and histological relapse was observed in one patient (20%) 7 months after the end of treatment.



Figure 1. Patient n°5 before and after treatment.

Patient n°	Number of lesions	Response	Time to relapse (month)	Follow up (month)	Sides effects	
					IV	SC
1	2	Complete		18	None	Grade III neutropenia
2	4	Complete	7	12	None	Local erythema
3	3	Complete		5	Flush	Pain and erythema
4	4	Complete		5	None	None
5	4	Complete		3	Flush	None

Table 2. Treatment response and sides effects. IV : intravenous, SC : subcutaneous.

Sides effects

Both formulations were well tolerated. Adverse events are summarized in **table 2**. Two patients experienced facial flushing (patients 3 and 5). Symptoms resolved after slowing down the infusion and administrating an anti-histaminic agent. Two patients experienced pain and redness at the injection site with SC rituximab. One patient

experienced grade III neutropenia after SC injection n°5, which resolved spontaneously at the end of treatment.

Patient preference and satisfaction

The questionnaire RASQ was completed by all patients. A sample of the questionnaire is available in **table 3**. All responses are available in **Appendix 1**. Regarding the overall pain experienced during treatment administration, 5 patients answered "no pain" for the first IV infusion. For the SC injection, 1 patient answered "no pain", 2 patients "mild pain" and 2 patients "moderate pain". Regarding therapy convenience (question 11), 3 patients answered "convenient", one "inconvenient" and one "neither convenient nor inconvenient" for the IV formulation. All five patients answered "very convenient" for SC rituximab. Rituximab administration did not affect the amount of time available for them to talk to a doctor or nurse (question 14). They were asked to choose their favorite treatment option (question 16) and all of the patients answered "SC rituximab".

Questions	IV	N	SC	N
N°1 How satisfied or dissatisfied are you with the IV infusion/SC injection?	Very satisfied Satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Dissatisfied Very dissatisfied	1 3 1	Very satisfied Satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Dissatisfied Very dissatisfied	2 3
N°2 How do you rate the pain you experienced at the site of the drug injection?	None Mild Moderate Severe Very severe	4 1	None Mild Moderate Severe Very severe	1 2 2
N°6 Are the side effects of the IV infusion/SC injection as you expected?	Much better Somewhat better Met my expectations Somewhat worse than my expectations Much worse	1 3 1	Much better Somewhat better Met my expectations Somewhat worse than my expectations Much worse	1 4
N°9 How confident are you that the mabthera IV infusion/SC injection is treating your disease?	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	1 4	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	1 4
N°11 Thinking about the mabthera IV infusion/SC injection how convenient is it for you to get your IV infusion/SC injection?	Very convenient Convenient Neither convenient nor inconvenient Inconvenient Very inconvenient	3 1 1	Very convenient Convenient Neither convenient nor inconvenient Inconvenient Very inconvenient	5
N°15 Does the mabthera IV infusion/SC injection impact the amount of time you have to talk to your nurse and/or doctor about your illness and other concerns?	YES NO	5	YES NO	1 4
N°16 Thinking about the mabthera treatment, if given the option, which would you prefer (both options treat your diseases in the same way)?	Prefer intravenous (IV) infusion given through a thin plastic tube and a needle into your vein (IV drip). This treatment option usually takes 1,5 to 3 hours. Prefer subcutaneous (SC) injection, applied with a syringe and needle into the skin of the abdomen (or belly). This treatment option is usually takes 5 to 7 minutes. No preference for treatment option	0		5

Table 3. Questions from the Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire. All details are available in **appendix 1**.

Nurses' perception

Six nurses of the department familiar with the IV formulation were interviewed about their preference. All nurses preferred the SC form. The main reason was the time saved by shorter preparation and faster administration.

Cost estimation

SC rituximab is administered at a fixed dose of 1400mg. The cost of Mabthera® SC in France is 1 488,555 € (15). IV rituximab is adjusted to the patient's body surface area (375mg/m²). The mean body surface area for our patients was 2.14m². The mean dose was 803 mg. A 500mg vial of Mabthera® costs 494,184 €. A 500mg vial of Biosimilar Bs (Rixathon® and Truxima®) cost 345,929 €. The average cost of a single dose of Mabthera® IV is 793,66 €. The average cost of a single dose of rituximab biosimilar is 555,56 €.

Day care hospital costs are 1266 €. This cost includes the preparation of the product in pharmaceutical unit, nursing time, materials, and premedication. It was equal for both formulations, but for the SC form patients stayed only half a day in the unit. The total cost for one Mabthera® IV injection and 7 subcutaneous injections was estimated at 16 910,55 €. For one Biosimilar IV injection and 7 SC injections it was estimated at 16 672,45 €. If the 8 courses of treatment had been administered intravenously the cost would have been 16 477,28 € with Mabthera® and 14 572,48 € with Bs. With the Bs, 2099,97 € could be saved compared to the SC form for 8 courses of treatment. Details are shown in **table 4**.

	Mabthera® IV	Bs IV (Rixathon® or Truxima®)	Mabthera® SC (including 1 cycle with Mabthera® IV)	Mabthera® SC (including 1 cycle with Bs IV)
Product cost	6349,28€(793,66x8) ¹	4444,48€(555,56x8) ¹	11213,55€	10975,45€
Day care unit cost	10128€	10128€	5697€ ²	5697€ ²
Total for 8 cycles	16477,28€	14572,48€	16910,55€	16672,45€

Table 4. Average cost of 8 courses of rituximab according to mode of administration and product type.

¹Based on the mean dose of 803mg.

²Half a day cost was estimated at 633€ (1266/2).

D. Discussion

Our study suggests that SC rituximab is an attractive option for patients with indolent CBCL. A complete response was achieved in all patients. Treatment was well tolerated. One patient experienced grade III neutropenia. Neutropenia was the most common grade III adverse event in SABRINA study (3). Our patients and caregivers preferred the SC form. Nevertheless, using the SC formulation seems to be more expensive than the IV form when the Bs are used, mainly due to the price of the product itself.

Rituximab as a monotherapy has been used for several years in the treatment of indolent primary cutaneous B lymphomas with good results (16). It is recommended by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for indolent CBCL with multiple, refractory or recurrent disease (9,17). However, most data are based on retrospective

studies. Subcutaneous rituximab appears to be an attractive alternative for the treatment of CBCL. The latest NCCN guidelines suggest that the subcutaneous form can be substituted after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion for relapsed, refractory or multi-lesioned CBCL (17). A complete response was achieved in our 5 patients with only one relapse. SC rituximab was well tolerated. The safety profile of subcutaneous rituximab seems to be similar to intravenous rituximab in main hematologic studies with more local cutaneous reactions for the SC form (3).

Patients and caregivers seemed to appreciate the SC formulation. It improves patient comfort. The PrefMab study compared patient preference and satisfaction with both formulations (12). The subcutaneous form was preferred mainly because “requires less time in the clinic” and “feels more comfortable during administration”. This preference was also observed in our 5 patients mostly because of the convenience of SC injection. Nurses of our day care unit also prefer the subcutaneous form. Mainly because administration is quicker and requires less time in the patient’s room and less manipulations. Several studies have investigated the impact of SC administration of rituximab on healthcare resource utilization. De Cock and al quantified active health care professional (HCP) time and patient chair time for rituximab SC and IV in eight countries (18). Mean active HCP time was reduced from 35.0 to 23.7 min when rituximab was administered SC rather than IV and mean chair time was reduced from 262.1 minutes for IV, including 180.9 minutes infusion duration to 67.3 minutes for SC, including 8.3 minutes SC injection administration. The study showed that 3.5 patients could be treated with SC for every patient treated with IV. Moreover, home administration could be considered with the subcutaneous form. In Wolfromm’s study, 39 patients with hematological malignancies and autoimmune hemolytic anemia were

treated with SC rituximab at home (19). The study showed that home administration was feasible, safe and associated with a cost saving of 146 592 euros (842 euros per injection, 3758 euros per patient).

For the same dose, gross product of subcutaneous rituximab is approximatively 2 courses more expensive than the IV formulation. SC rituximab is still attractive when all treatment costs are considered. The SMABcare study has evaluated the economic impact of using rituximab SC as maintenance therapy compared with the IV form in patients with systemic follicular lymphoma in France (6). The use of rituximab SC would save 109.20 € per cycle compared to IV administration of which 85.80 € (78.6%) was due to the rituximab itself.

However, since the introduction of rituximab biosimilars in 2017 the cost of the IV formulation has been reduced, and the economic advantage no longer seems attractive. Delgado and al showed that using rituximab SC is still attractive unless the cost of the biosimilar is 34% less expensive than rituximab sc. In our study, Bs were 60% less expensive than the SC form. The price of Mabthera® biosimilars has been reduced in 2024. In our series, rituximab SC (8 courses) is 2099,97 € more expensive than rituximab IV when biosimilars are used. This is mainly due to the high cost of SC rituximab. In our study we did not consider negotiated drug price between hospitals and pharmaceutical companies. The cost of a half-day in hospital was obtained by dividing the cost of a full day by 2, which is questionable. The SC form remains financially attractive because it increases the number of patients treated per day. A return to IV formulation seems difficult, as patients and caregivers prefer SC rituximab.

In this serie, we focus on CBCL but subcutaneous form could be used for other skin diseases. It was used in some patients with autoimmune bullous diseases during the

COVID 19 epidemic with good efficacy and safety (20). However, further pharmacokinetic and pharmacodynamic studies are needed in this indication.

E. Conclusion

Subcutaneous rituximab seems to be an interesting alternative for the treatment of indolent CBCL. It reduces the treatment burden for patients and optimizes caregivers' working time, while being just as effective as the IV form. Using IV biosimilar is now more less expensive than using SC rituximab but it should change in next years. However, for the future, we should consider using SC in patients' homes, and developing it in other skin diseases such as autoimmune bullous dermatosis.

F. References

1. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34(10):2232-73.
2. Mabthera - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera- epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf).
3. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Célyny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* juin 2017;4(6):e272-82.
4. Davies A, Berge C, Bohnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S, et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther.* 2017;34(10):2210-31.
5. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, Gaidano G, Trneny M, Berthillon N, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open- label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* mars 2016;3(3):e128-138.
6. Fargier E, Ranchon F, Huot L, Guerre P, Safar V, Dony A, et al. SMABCare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Ann Hematol.* janv 2018;97(1):123-31.
7. Mihajlović J, Bax P, van Breugel E, Blommestein HM, Hoogendoorn M, Hospes W, et al. Microcosting Study of Rituximab Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion. *Clin Ther.* juin 2017;39(6):1221-1232.e4.
8. Delgado Sánchez O, Gutiérrez A, do Pazo F, Ginés J, Martorell C, Boyeras B, et al. Comparative Cost Analysis Of Intravenous And Subcutaneous Administration Of Rituximab In Lymphoma Patients. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2019;11:695-701.

9. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 1 sept 2008;112(5):1600-9.
10. Valencak J, Weihnsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2009;20(2):326-30.
11. Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, de Muret A, Vaillant L, Machet L. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. mars 2005;152(3):541-4.
12. Rummel M, Kim TM, Aversa F, Brugger W, Capochiani E, Plenteda C, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol*. 1 avr 2017;28(4):836-42.
13. Theodore-Oklota C, Humphrey L, Wiesner C, Schnetzler G, Hudgens S, Campbell A. Validation of a treatment satisfaction questionnaire in non-Hodgkin lymphoma: assessing the change from intravenous to subcutaneous administration of rituximab. *Patient Prefer Adherence*. 13 sept 2016;10:1767-76.
14. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 15 juill 2007;110(2):479-84.
15. Roche | MabThera SC (rituximab) [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/solutions/pharma/mabthera/mabthera-sc>
16. Porkert S, Mai P, Jonak C, Weihnsengruber F, Rappersberger K, Bauer W, et al. Long- term Therapeutic Success of Intravenous Rituximab in 26 Patients with Indolent Primary Cutaneous B-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2 févr 2021;101(2):adv00383.
17. M.Horwitz. NCCN 2023 guidelines: primary cutaneous lymphoma version 1.2023.
18. De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PloS One*. 2016;11(6):e0157957.
19. Wolfromm A, Mittaine B, Gandrille N, Dallemagne J, Delarue R. Home Administration of Subcutaneous Rituximab Is Safe and Associated with Significant Cost Saving: A Single Center Experience. *Blood*. 8 déc 2017;130:4676.
20. Riquelme-Mc Loughlin C, Iranzo P. Subcutaneous rituximab for autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*. oct 2021;185(4):870-1.

G. Appendix

Questions	IV	N	SC	N
1. How satisfied or dissatisfied are you with the IV infusion/SC injection?	Very satisfied Satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Dissatisfied Very dissatisfied	1 3 1	Very satisfied Satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Dissatisfied Very dissatisfied	2 3
2. How do you rate the pain you experienced at the site of the drug injection ?	None Mild Moderate Severe Very severe	4 1	None Mild Moderate Severe Very severe	1 2 2
3. How do you rate the swelling you experienced at the site of the drug injection ?	None Mild Moderate Severe Very severe	4 1	None Mild Moderate Severe Very severe	3 2
4. How do you rate the redness you experienced at the site of the drug injection?	None Mild Moderate Severe Very severe	4 1	None Mild Moderate Severe Very severe	4 1
5. How do you rate the pain you experienced with the IV infusion process/SC injection process?	None Mild Moderate Severe Very severe	5	None Mild Moderate Severe Very severe	1 2 2
6. Are the side effects of the IV infusion/SC injection as you expected?	Much better Somewhat better Met my expectations Somewhat worse than my expectations Much worse	1 3 1	Much better Somewhat better Met my expectations Somewhat worse than my expectations Much worse	1 4
7. When you receive the treatment do you worry that your condition would get worse?	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	1 4	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	5
8. Does getting your treatment make you think about your disease? a. If yes, how does it make you feel ?	Yes No I feel anxious and fearful I feel nervous I feel calm I feel content I feel positive	3 2 1 1 1	Yes No I feel anxious and fearful I feel nervous I feel calm I feel content I feel positive	3 2 3

9. How confident are you that the mabthera IV infusion/SC injection is treating your disease?	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	1 4	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	1 4
10. When you receive the mabthera treatment do you feel physically restricted by the iv infusion/SC injection?	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	3 2	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much	5
11. Thinking about the mabthera IV infusion/SC injection how convenient is it for you to get your IV infusion/SC injection?	Very convenient Convenient Neither convenient nor inconvenient Inconvenient Very inconvenient	3 1 1	Very convenient Convenient Neither convenient nor inconvenient Inconvenient Very inconvenient	5
12. Overall how bothered are you with the amount of time it takes to get your IV infusion/SC injection?	Not at all bothered A little bothered Moderately bothered Quite bothered Very bothered	1 2 1 1	Not at all bothered A little bothered Moderately bothered Quite bothered Very bothered	4 1
13. Thinking about the length of time it takes to apply the mabthera IV infusion/SC injection do you feel that you have lost or gained time for other things?	Lost a lot of time Lost some time Neither lost or gained time Gained some time Gained a lot of time	1 4	Lost a lot of time Lost some time Neither lost or gained time Gained some time Gained a lot of time	2 1 2
14. When you receive the MabThera treatment, are you able to talk to your nurse and/or doctor as much as you would like about your illness ?	YES, I had more than enough time to talk to my nurse and/or doctor. YES, but I would have liked more time to talk to my nurse and/or doctor. It does not matter to me if I have time to talk to my nurse and/or doctor during my treatment. NO, I did not have enough time to talk to	5	YES, I had more than enough time to talk to my nurse and/or doctor. YES, but I would have liked more time to talk to my nurse and/or doctor. It does not matter to me if I have time to talk to my nurse and/or doctor during my treatment.	5

	my nurse and/or doctor. NO, I did not talk to my nurse and/or doctor at all.		NO, I did not have enough time to talk to my nurse and/or doctor. NO, I did not talk to my nurse and/or doctor at all.	
15. Does the mabthera IV infusion/SC injection impact the amount of time you have to talk to your nurse and/or doctor about your illness and other concerns?	YES NO	5	YES NO	1 4
16. Thinking about the mabthera treatment, if given the option, which would you prefer (both options treat your diseases in the same way)?	Prefer intravenous (IV) infusion given through a thin plastic tube and a needle into your vein (IV drip). This treatment option usually takes 1,5 to 3 hours. Prefer subcutaneous (SC) injection, applied with a syringe and needle into the skin of the abdomen (or belly). This treatment option is usually takes 5 to 7 minutes. No preference for treatment option.	0	Prefer intravenous (IV) infusion given through a thin plastic tube and a needle into your vein (IV drip). This treatment option usually takes 1,5 to 3 hours. Prefer subcutaneous (SC) injection, applied with a syringe and needle into the skin of the abdomen (or belly). This treatment option is usually takes 5 to 7 minutes. No preference for treatment option	5
17. Thinking about the Mabthera treatment, would you recommend the way you received the treatment (IV infusion/SC injection) to another patient?	Definitely yes Probably yes I don't know Probably not Definitely not	1 1 2 1	Definitely yes Probably yes I don't know Probably not Definitely not	5

Appendix 1 : RASQ (rituximab administration satisfaction questionnaire) responses.

Conclusion

L'utilisation du rituximab sous-cutané semble être une alternative intéressante au rituximab intraveineux pour le traitement des lymphomes B primitivement cutanés indolents. En effet, sa formulation permet une administration rapide appréciée des patients et des soignants avec une efficacité et une tolérance comparable à celle de la formulation intraveineuse. Son utilisation permettrait de traiter un nombre plus important de patients en réduisant la durée d'hospitalisation, d'optimiser le temps de travail des professionnels de santé et de s'affranchir des risques liés aux cathéters veineux.

Sur le plan économique, la formulation sous-cutanée reste intéressante en comparaison au Mabthera® intraveineux. Cependant, avec l'arrivée sur le marché des biosimilaires du rituximab, le bénéfice économique de la forme sous-cutanée nécessite d'être réévalué. Il semblerait actuellement que l'utilisation des biosimilaires soit moins coûteuse.

Pour accroître d'avantage la commodité du traitement et réduire les coûts, il serait intéressant de développer l'administration sous-cutanée dans le cadre d'une hospitalisation au domicile.

Le rituximab est utilisé pour le traitement des maladies bulleuses auto-immunes. Il a récemment obtenu l'AMM dans le traitement du pemphigus modéré à sévère. A l'avenir, il serait pertinent d'élargir l'utilisation du rituximab sous-cutané dans cette indication.

Annexes

Annexe 1. Rituximab administration satisfaction questionnaire

Instructions: Please complete the following questions based on your MabThera treatment. Your MabThera was given through a thin plastic tube and a needle that was put directly into a vein in your arm, called an intravenous or IV infusion. Your MabThera treatment was given BEFORE your chemotherapy medicine. Please answer the questions **based on your most recent MabThera IV infusion.**

1. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how **satisfied** or **dissatisfied** are you with the IV infusion?

Very satisfied Satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Dissatisfied Very dissatisfied

2. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how do you rate the **pain**, you experienced at the **site of the drug injection**?

None Mild Moderate Severe Very Severe

3. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how do you rate the **swelling**, you experienced at the **site of the drug injection**

None Mild Moderate Severe Very Severe

4. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how do you rate the **redness**, you experienced at the **site of the drug injection**

None Mild Moderate Severe Very Severe

5. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how do you rate the **pain** you experience with the **IV infusion process**?

None Mild Moderate Severe Very Severe

6. Thinking about the Mab Thera IV infusion, are the **side effects of the IV infusion** as you expected?

Much better than expected Somewhat better than expected Met my expectations Somewhat worse than my expectations Much worse than my expectations

7. When you receive the Mab Thera IV infusion do you **worry** that your **condition** would **get worse**?

Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much

8. Does getting your infusion make you **think** about your disease?

Yes

No (go to question 9)

→ 8a. If yes, how does it make you feel?



I feel anxious or
fearful



I feel nervous



I feel calm



I feel content



I feel positive

9. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how **confident** are you that the Mab Thera IV infusion is **treating your disease**?

Not at all

A little bit

Somewhat

Quite a bit

Very much

10. When you receive the Mab Thera treatment do you feel **physically restricted** by the IV infusion?

Not at all

A little bit

Somewhat

Quite a bit

Very much

11. Thinking about the Mab Thera IV infusion, how **convenient** is it for you to **get your IV infusion**?

Very convenient

Convenient

Neither convenient
nor inconvenient

Inconvenient

Very inconvenient

12. Thinking about the Mab Thera IV infusion, overall how **bothered** are you with the **amount of time it takes** to get your IV infusion?

Not at all bothered

A little bothered

Moderately
bothered

Quite bothered

Very bothered

13. Thinking about the **length of time** it takes to apply the Mab Thera IV infusion, do you feel that you have **lost or gained time for other things**?

Lost a lot of time

Lost some time

Neither lost nor
gained time

Gained some time

Gained a lot of
time

14. When you receive the Mab Thera treatment, are you able to talk to your nurse and/or doctor as much as you would like about your illness? (please only check ONE answer)

Yes, I had more than enough time to talk to my nurse and/or doctor.

Yes, but I would have liked more time to talk to my nurse and/or doctor.

It does not matter to me if I have time to talk to my nurse and/or doctor during my treatment.

No, I did not have enough time to talk to my nurse and/or doctor.

No, I did not talk to my nurse and/or doctor at all.

15. Does the Mab Thera IV infusion impact the amount of time you have to talk to your nurse and/or doctor about your illness and other concerns?

Yes

No

16. Thinking about the Mab Thera treatment, if given the option, which would you prefer (both options treat your disease in the same way)? Please check one.

Prefer intravenous (IV) infusion given through a thin plastic tube and a needle into your vein (IV drip). This treatment option usually takes 1.5 to 3 hours.

Prefer subcutaneous (SC) injection, applied with a syringe and needle into the skin of the abdomen (or belly). This treatment option is usually takes 5 to 7 minutes.

No preference for treatment option.

17. Thinking about the Mab Thera treatment, would you recommend the way you received the treatment (IV infusion) to another patient?

Definitely yes

Probably yes

I don't know

Probably not

Definitely not

Références bibliographiques

- [1] Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064–5073.
- [2] Grange F, D’Incan M, Ortonne N, et al. Prise en charge des lymphomes B cutanés : recommandations du Groupe français d’étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2010; 137: 523–531.
- [3] Ram-Wolff C. Lymphomes B cutanés.
- [4] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
- [5] Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133: 1703–1714.
- [6] M B, W H, G B, et al. What is new about primary cutaneous B cell lymphomas. *Ital J Dermatol Venereol*; 158. Epub ahead of print June 2023. DOI: 10.23736/S2784-8671.23.07572-2.
- [7] Korgavkar K, Weinstock MA. Changing incidence trends of cutaneous B-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 840–842.
- [8] Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12: 291–296.
- [9] Malachowski SJ, Sun J, Chen P-L, et al. Diagnosis and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatol Clin* 2019; 37: 443–454.
- [10] Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 329.e1-329.e13.
- [11] Ram-Wolff C. Lymphomes cutanés.
- [12] Krenitsky A, Klager S, Hatch L, et al. Update in Diagnosis and Management of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 689–706.
- [13] Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
- [14] Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol* 2021; 184: 1059–1067.
- [15] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
- [16] Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 457–461.
- [17] Wood GS, Kamath NV, Guitart J, et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 502–507.
- [18] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140: 1229–1253.
- [19] Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas have

- distinctive features and include 2 subsets. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1830–1841.
- [20] F van M, R van D, Ta W, et al. The majority of cutaneous marginal zone B-cell lymphomas expresses class-switched immunoglobulins and develops in a T-helper type 2 inflammatory environment. *Blood*; 112. Epub ahead of print 15 October 2008. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132415.
- [21] Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34: 76–84.
- [22] Bogle MA, Riddle CC, Triana EM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 478–483.
- [23] Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33: 149–161.
- [24] Dumont M, Battistella M, Ram-Wolff C, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: State of the Art and Perspectives. *Cancers* 2020; 12: 1497.
- [25] Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005; 153: 874–880.
- [26] M A-HJ Bagot. Comment prendre en charge un lymphome B cutané? *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, <https://www.realites-dermatologiques.com/2022/12/comment-prendre-en-charge-un-lymphome-b-cutane/> (2022, accessed 24 May 2024).
- [27] Vitiello P, Sica A, Ronchi A, et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol* 2020; 10: 651.
- [28] Hwang S, Johnson A, Fabbro S, et al. Topical imiquimod monotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: a single-institution experience. *Br J Dermatol* 2020; 183: 386–387.
- [29] Perry A, Vincent BJ, Parker SRS. Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2010; 163: 223–225.
- [30] Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98: 1326–1332.
- [31] Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 541–544.
- [32] Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 374–378.
- [33] Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, et al. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 865–869.
- [34] Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 343.e1–11; quiz 355–356.
- [35] Parbhakar S, Cin AD. Primary cutaneous B-cell lymphoma: Role of surgery. *Can J Plast Surg* 2011; 19: e12–e14.
- [36] Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; 29: iv30–iv40.
- [37] M.Horwitz. NCCN 2023 guidelines: primary cutaneous lymphoma version 1.2023.
- [38] Oertel M, Elsayad K, Weishaupt C, et al. De-escalated radiotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphoma. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft* 2020; 196: 126–131.
- [39] Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification,

- and management. *Am J Hematol* 2018; 93: 1427–1430.
- [40] Toulemonde E, Faiz S, Dubois R, et al. Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma: A series of 4 patients. *JAAD Case Rep* 2023; 33: 62–66.
- [41] Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009; 20: 326–330.
- [42] Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 953–957.
- [43] Davies A, Berge C, Boehnke A, et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther* 2017; 34: 2210–2231.
- [44] Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017; 34: 2232–2273.
- [45] Cartron G, Watier H, Golay J, et al. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004; 104: 2635–2642.
- [46] Mohammed R, Milne A, Kayani K, et al. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Blood Med* 2019; 10: 71–84.
- [47] Les lymphocytes B: diversité et ontogenèse - Immunologie fondamentale et immunopathologie - ClinicalKey Student, <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000119> (accessed 3 July 2024).
- [48] Mabthera - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf.
- [49] Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation* 2006; 15: 270–277.
- [50] Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456–473.
- [51] Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 'what do B-cells do?' *Clin Immunol Orlando Fla* 2005; 117: 207–213.
- [52] Bussone G, Hachulla E, Sibilia J, et al. Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *Presse Médicale* 2009; 38: 808–823.
- [53] Castel M, Hébert V, Joly P. Rituximab. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC* 2021; 1: 400–403.
- [54] Berkani N, Joly P, Golinski M-L, et al. B-cell depletion induces a shift in self antigen specific B-cell repertoire and cytokine pattern in patients with bullous pemphigoid. *Sci Rep* 2019; 9: 3525.
- [55] Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 288–334.
- [56] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22: vi59–vi63.
- [57] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023; 41: 154–162.
- [58] Laboratoire Roche. MABTHERA IV- Résumé des caractéristiques du produit.
- [59] mabthera_18072012_avis_ct_12242.pdf, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_18072012_avis_ct_12242.pdf (accessed 2 April 2024).
- [60] NCCN Guidelines. <https://www.nccn.org/guidelines>.

- [61] Kahl BS, Jegede OA, Peterson C, et al. Long-Term Follow-Up of the RESORT Study (E4402): A Randomized Phase III Comparison of Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2024; 42: 774–778.
- [62] Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010; 28: 4480–4484.
- [63] Ardeshta KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 424–435.
- [64] Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet Lond Engl* 2016; 388: 565–575.
- [65] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1250–1260.
- [66] Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, et al. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: a review. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 438–445.
- [67] Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. *Br J Dermatol* 2005; 153: 167–173.
- [68] HAS-commission de la transparence-Pemphigus- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3145051/fr/mabthera-rituximab.
- [69] PNDS_Pemphigus_Mai 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf.
- [70] Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol* 2018; 9: 248.
- [71] Bertrand AS, Ofaiche J, Bernard P, et al. Place du rituximab dans les pemphigoïdes bulleuse et gestationnelle : étude rétrospective nationale multicentrique de 48 observations. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2017; 144: S86–S87.
- [72] Sowerby L, Dewan AK, Granter S, et al. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 603–605.
- [73] Ridpath AV, Rzepka PV, Shearer SM, et al. Novel use of combination therapeutic plasma exchange and rituximab in the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2018; 57: 1372–1374.
- [74] Ly S, Nedosekin D, Wong HK. Review of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody for the Treatment of Autoimmune Diseases of the Skin. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 247–273.
- [75] Amir Dastmalchi D, Moslemkhani S, Bayat M, et al. The efficacy of rituximab in patients with mucous membrane pemphigoid. *J Dermatol Treat* 2022; 33: 1084–1090.
- [76] Maley A, Warren M, Haberman I, et al. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 835–840.
- [77] Espana A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab in dermatology.
- [78] Cavailhes A, Balme B, Gilbert D, et al. [Successful use of combined corticosteroids and rituximab in the treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita]. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 795–799.
- [79] Schmidt E, Benoit S, Bröcker E-B, et al. Successful Adjuvant Treatment of Recalcitrant Epidermolysis Bullosa Acquisita With Anti-CD20 Antibody Rituximab. *Arch Dermatol* 2006; 142: 147–150.
- [80] Felten R. Biomédicaments et thérapies ciblées par de petites molécules

immunosuppressives.

- [81] Tassine H, Ammoury W, Khibri H, et al. Place de rituximab dans le traitement du Lupus érythémateux systémique. *Rev Médecine Interne* 2021; 42: A363.
- [82] Masson E. Utilisation hors AMM du rituximab. Expérience du CHU de Nantes. *EM-Consulte*, <https://www.em-consulte.com/article/233589/utilisation-hors-amm-du-rituximab-experience-du-ch> (accessed 4 April 2024).
- [83] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 15–29.
- [84] Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930.
- [85] Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, et al. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* 2003; 121: 913–918.
- [86] Laboratoire Roche. Mabthera SC- Résumé des caractéristique du produit.
- [87] Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 2013; 109: 1556–1561.
- [88] Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release Off J Control Release Soc* 2006; 114: 230–241.
- [89] Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4: 427–440.
- [90] Bittner B, Richter WF, Hourcade-Potelleret F, et al. Non-clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and early clinical studies supporting development of a novel subcutaneous formulation for the monoclonal antibody rituximab. *Drug Res* 2014; 64: 569–575.
- [91] Mao C-P, Brovarney MR, Dabbagh K, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of rituximab: pharmacokinetics, CD20 target coverage and B-cell depletion in cynomolgus monkeys. *PLoS One* 2013; 8: e80533.
- [92] Wang DD, Zhang S, Zhao H, et al. Fixed Dosing Versus Body Size—Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1012–1024.
- [93] Has-CT-13623_MABTHERA SC_Ins_Avis2_CT13623-https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13623_MABTHERA%20SC_Ins_Avis2_CT13623.pdf.
- [94] Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014; 32: 1782–1791.
- [95] Davies A, Merli F, Mihaljević B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e272–e282.
- [96] Fargier E, Ranchon F, Huot L, et al. SMABCare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018; 97: 123–131.
- [97] Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol* 2017; 28: 836–842.
- [98] Theodore-Oklota C, Humphrey L, Wiesner C, et al. Validation of a treatment satisfaction questionnaire in non-Hodgkin lymphoma: assessing the change from intravenous to subcutaneous administration of rituximab. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1767–1776.
- [99] De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One* 2016; 11: e0157957.

- [100] Mihajlović J, Bax P, van Breugel E, et al. Microcosting Study of Rituximab Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion. *Clin Ther* 2017; 39: 1221-1232.e4.
- [101] Parra A, Hernández C, Prieto-Pinto L. Evaluation of the economic benefits, administration times, and patient preferences associated with the use of biotechnological drugs administered subcutaneously and intravenously in patients with cancer: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2023; 23: 1017–1026.
- [102] Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
- [103] Delgado Sánchez O, Gutiérrez A, do Pazo F, et al. Comparative Cost Analysis Of Intravenous And Subcutaneous Administration Of Rituximab In Lymphoma Patients. *Clin Outcomes Res CEOR* 2019; 11: 695–701.
- [104] Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2021; 35: 89–101.
- [105] Riquelme-Mc Loughlin C, Iranzo P. Subcutaneous rituximab for autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 2021; 185: 870–871.
- [106] Wolffromm A, Mittaine B, Gandrille N, et al. Home Administration of Subcutaneous Rituximab Is Safe and Associated with Significant Cost Saving: A Single Center Experience. *Blood* 2017; 130: 4676.

AUTEUR : Nom : Fassanaro

Prénom : Carla

Date de soutenance : 19 septembre 2024

Titre de la thèse : Utilisation du rituximab sous-cutanée dans les lymphomes B primitivement cutanés.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Dermatologie et vénérologie

DES + FST/option : Dermatologie et vénérologie

Mots-clés : Lymphome B primitivement cutané, rituximab sous-cutané, lymphome B centro folliculaire, lymphome B de la zone marginale.

Résumé :

Introduction : Le rituximab est classiquement utilisé par voie intraveineuse (IV). La durée d'administration est longue (entre 1,5 et 6 heures) et la dose doit être adaptée à la surface corporelle du patient. Le rituximab sous-cutané (SC) a été développé en concentrant 12 fois le produit et en le couplant à une hyaluronidase humaine recombinante. Les études cliniques ont démontré la non-infériorité du rituximab SC par rapport à la forme IV en termes de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Une dose fixe de 1400 mg est utilisée. L'injection dure environ 5 minutes. En dermatologie, le rituximab est recommandé pour le traitement des lymphomes B primitivement cutanés indolents (CBCL). Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de la formulation SC chez les patients atteints de CBCL indolents. Nous rapportons une série de 5 patients traités par du rituximab SC avec analyse des impacts médico économiques.

Matériels et méthode : Nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers de patients chez qui le diagnostic de CBCL a été posé entre 2015 et 2023 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Tous les patients ayant reçu un traitement par rituximab SC ont été inclus. La première cure était toujours faite par voie IV à la dose de 375mg/m² et les cures suivantes par voie SC (soit 8 cures au total). Les patients inclus répondaient à la fin du traitement à un questionnaire de satisfaction. Les infirmières du service étaient interrogées oralement sur la commodité du traitement par voie SC. Une estimation du coût du traitement comprenant le coût du produit et le coût lié à l'hospitalisation a été réalisée pour la voie IV (Mabthera® et biosimilaires) et SC.

Résultats : cinq patients ont été inclus. Trois patients avaient un LBC CF et 2 patients un LBC ZM. Une réponse complète était obtenue chez tous les patients. Une rechute était observée chez un patient. Les deux formulations étaient bien tolérées. Tous les patients avaient complété le questionnaire. Lorsqu'on leur demandait de choisir quelle formulation ils préféraient, (questions 16) ils avaient tous répondu « SC ». Les 6 infirmières interrogées expliquaient préférer la forme SC pour la rapidité de préparation et d'administration. Concernant l'estimation du coût, le coût d'un cycle de traitement complet était de 16477,28€ avec le Mabthera® IV et de 16910,55€ avec le Mabthera® SC. Lorsque les biosimilaires étaient utilisés, le coût était estimé à 14572,48 € pour 8 cures IV et 16672,45 € pour une cure IV et 7 cures SC, soit une différence de 2099,97 € pour 8 cures.

Conclusion : le rituximab SC est une alternative intéressante pour le traitement des CBCL indolents. Il permet d'améliorer le confort des patients en réduisant le temps de traitement et de réduire la charge de travail des soignants. Sur le plan économique, la formulation SC reste intéressante en comparaison au Mabthera IV®. Cependant, avec l'arrivée sur le marché des Bs du rituximab, le bénéfice économique de la forme SC nécessite d'être réévalué.

Composition du Jury :

Président : Professeur Laurent Mortier

Assesseurs : Dr Olivier Carpentier, Dr Ines Arib, Monsieur Benoit Dervaux,

Directeur de thèse : Dr Sarah Faiz

