

# 7

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hématologiques et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'affection hématologique ?

Ni le RCP du rituximab <sup>(1)</sup>, ni les recommandations ACR 2015 <sup>(2)</sup> ou EULAR 2013 <sup>(3, 4)</sup>, ni la dernière déclaration de consensus sur l'utilisation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde <sup>(5)</sup> ne font état de contre-indication ou de précaution d'emploi concernant l'utilisation du rituximab chez les patients atteints de PR ayant un ou plusieurs antécédent(s) personnel(s) d'affection(s) hématologique(s).

#### 1- En cas d'antécédent de leucémie aiguë

- Le rituximab a été utilisé avec succès, en association à une chimiothérapie, dans le traitement de leucémies aiguës lymphoblastiques B, CD20+, y compris dans un essai thérapeutique randomisé récent ayant inclus plus de 200 patients <sup>(6-8)</sup>.

- Les patients ayant un antécédent de leucémie aiguë n'ont cependant pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR. Les leucémies aiguës ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par placebo dans ces essais cliniques <sup>(1)</sup>. Aucun cas de leucémie aiguë n'a été rapporté au 1<sup>er</sup> novembre 2016 dans la base de données Pub.Med.gov chez des patients traités par rituximab pour une PR.

**En pratique, au vu de ces données**, un antécédent de leucémie aiguë lymphoblastique B ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë, quel que soit son type, doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### 2- En cas d'antécédent de lymphome

- Le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. Il est indiqué en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. Il est indiqué en association à une chimiothérapie

« CHOP » pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+ <sup>(1)</sup>.

Plusieurs observations font état de l'efficacité du rituximab, en association à une chimiothérapie « CHOP », chez des patients atteints d'une PR associée à un lymphome à grandes cellules B <sup>(9-11)</sup>.

- Le programme de développement clinique du rituximab dans la PR rapporte un seul cas de lymphome chez les 2578 patients ayant reçu au moins une perfusion de rituximab (5013 patient-années), soit une faible incidence de 0,02 lymphome/100 patient-années <sup>(12)</sup>. Aucun nouveau cas n'a été mentionné dans la dernière mise à jour de ces données en 2015 <sup>(13)</sup>.

**En pratique, au vu de ces données**, un antécédent de lymphome B ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent de lymphome, quel que soit son type, doit être prise en concertation avec un hématologue.

### 3- En cas d'antécédent d'autre syndrome lympho-prolifératif

- Le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires <sup>(1)</sup>. Le rituximab a démontré une efficacité dans la macroglobulinémie de Waldenström, comme traitement de première ligne en monothérapie <sup>(14)</sup> ou en association à du cyclophosphamide et de la dexaméthasone <sup>(15)</sup>, ou en association à du bortézomib ± associé à de la dexaméthasone <sup>(16, 17)</sup>. Il a aussi démontré une efficacité comme traitement d'entretien de la macroglobulinémie de Waldenström <sup>(18)</sup>. Il a enfin démontré une efficacité dans les formes réfractaires de macroglobulinémie de Waldenström, en association à du thalidomide <sup>(19)</sup>, de la fludarabine <sup>(20)</sup> ou du bortézomib <sup>(21)</sup>.

- Le rituximab n'a pas démontré d'efficacité dans le myélome multiple, que ce soit en monothérapie chez des patients atteints d'une maladie réfractaire <sup>(22)</sup> ou en association à du melphalan et de la prednisone chez des patients atteints d'une maladie récemment diagnostiquée <sup>(23)</sup>.

- Les patients ayant un antécédent de leucémie lymphoïde chronique, de macroglobulinémie de Waldenström, de myélome multiple ou de plasmocytome solitaire n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR. Ces syndromes lympho-prolifératifs ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par placebo dans ces essais cliniques <sup>(1)</sup>. Aucun cas de syndrome lympho-prolifératif n'a été rapporté au 1<sup>er</sup> novembre 2016 dans la base de données Pub.Med.gov chez des patients traités par rituximab pour une PR.

**En pratique, au vu de ces données,** un antécédent de leucémie lymphoïde chronique ou de macroglobulinémie de Waldenström ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent de syndrome lympho-prolifératif, quel que soit son type, doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### **4- En cas d'antécédent de gammopathie monoclonale apparemment bénigne (ou MGUS : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)**

- De nombreuses études pilotes rapportent l'efficacité du rituximab chez des patients atteints de neuropathies associées à une MGUS <sup>(24)</sup>, alors qu'une étude contrôlée menée chez des patients atteints d'une poly-neuropathie démyélinisante associée à une IgM à activité anti-MAG ne démontre pas d'efficacité du rituximab dans cette indication <sup>(25)</sup>.

- Les MGUS ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR <sup>(1)</sup>. Aucun cas MGUS n'a été rapporté au 1<sup>er</sup> novembre 2016 dans la base de données Pub.Med.gov chez des patients par rituximab pour une PR.

**En pratique, au vu de ces données,** un antécédent de MGUS ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent MGUS doit être prise en concertation avec un hématologue, après avoir recherché des éléments en faveur d'un syndrome lympho-prolifératif et sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques, initialement trimestrielle, puis semestrielle.

#### **5- En cas d'antécédent de syndrome myélodysplasique (SMD)**

- Les patients ayant un antécédent de syndrome myélodysplasique (anémie réfractaire, anémie réfractaire sidérobastique idiopathique, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et leucémie myélomonocytaire chronique) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR.

- Les SMDs ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR <sup>(1)</sup>.

Bien que de rares cas de SMDs ont été rapportés chez des patients traités par rituximab en association à une chimiothérapie potentiellement inductrice de SMDs (antimétabolite, tel la fludarabine, ou agent alkylant, tel le cyclophosphamide) dans le cadre d'hémopathies malignes <sup>(26, 27)</sup>, aucun cas de SMD n'a été rapporté au 1<sup>er</sup> novembre 2016 dans la base de données Pub.Med.gov chez des patients par rituximab dans le cadre d'une PR.

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, un antécédent récent de SMD demeure une contre-indication de principe à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent de SMD doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### 6- En cas d'antécédent de syndrome myéloprolifératif chronique (SMC)

- Les patients ayant un antécédent de syndrome myéloprolifératif chronique (leucémie myéloïde chronique avec translocation  $t_{(9;22)}$ , leucémie chronique à neutrophiles, leucémie chronique à éosinophiles, polyglobulie primitive, myélofibrose idiopathique chronique et thrombocytopénie essentielle) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR.
- Les SMCs ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par rituximab comparativement aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PR <sup>(4)</sup>. Aucun cas de SMC n'a été rapporté au 1<sup>er</sup> novembre 2016 dans la base de données Pub.Med.gov chez les patients traités par rituximab pour une PR.

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, un antécédent récent de SMC demeure une contre-indication de principe à un traitement par rituximab. Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent de SMC doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### 7- En cas d'antécédent d'anomalie de la numération formule sanguine

- **Dans le cadre de l'utilisation du rituximab dans le lymphome non hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique**, des effets indésirables de nature hématologique ont été rapportés chez des patients traités en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien) ou en association à une chimiothérapie.
  - Il s'agit de neutropénies, de leucopénies, de neutropénies fébriles ou de thrombopénies (fréquence  $\geq 1/10$ ) ; d'anémies, de pancytopénies ou de granulocytopénies (fréquence  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ; de troubles de la coagulation, d'aplasies médullaires, d'anémies hémolytiques ou de lymphadénopathies (fréquence  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) <sup>(1)</sup>. La pathogénie de ces cytopénies aiguës fait intervenir le relargage de certaines cytokines, l'activation du système du complément et la toxicité directe de la chimiothérapie associée au rituximab <sup>(28)</sup>. Des cas de neutropénies tardives ont été rapportés <sup>(1, 29)</sup>. Il s'agit de neutropénies de grades III-IV, survenant 3 à 4 semaines après la dernière administration de rituximab, chez 3 à 27% des patients, en l'absence d'autre cause évidente. Ces neutropénies tardives s'accompagnent d'événements infectieux dans 16,9% des cas, le plus souvent sans gravité. Leur pathogénie est mal connue à ce jour <sup>(29)</sup>.
- **Dans le cadre de l'utilisation du rituximab dans les affections rhumatologiques**, des cas de neutropénie associés au traitement par rituximab ont été

observés, la majorité d'entre eux ayant été transitoires et d'intensité légère à modérée. Dans la période des essais cliniques contrôlée versus placebo, 0,94% (13/1382) des patients traités par rituximab et 0,27% (2/731) des patients sous placebo ont présenté une neutropénie sévère.

- Des cas isolés de neutropénies tardives ont également été rapportés, que ce soit dans la PR <sup>(30)</sup> ou dans les vascularites associées aux ANCA <sup>(31, 32)</sup>. Dans une cohorte monocentrique suédoise de 214 patients traités par rituximab pour une affection rhumatologique, des neutropénies tardives ont été observées chez 23% des patients traités pour une granulomatose avec polyangérite (Wegener's), 20% de ceux traités pour une maladie lupique et 3% des patients traités pour un PR. La médiane (extrême) de survenue de ces neutropénies était de 102 jours (40-362 jours). La neutropénie était concomitante de la déplétion en lymphocytes B circulants. Sept patients ont dû être hospitalisés en raison d'événements infectieux (6 cas) ou de neutropénie fébrile (un cas) ayant justifié d'une antibiothérapie par voie intraveineuse (sept cas) et de l'administration de G-CSF (six cas) <sup>(33)</sup>. Plus récemment, parmi les 2624 patients traités par RTX du registre AIR (4179 PA dans la PR et 987 PA dans les maladies auto-immunes), une neutropénie tardive a été observée chez 40 patients (1,3% des patients atteints de PR et 2,3% des patients avec maladies auto-immunes). Parmi eux, 6 patients (15%) avaient des neutrophiles <500/mm<sup>3</sup>, 8 (20%) avaient des neutrophiles entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup> et 26 (65%) des neutrophiles entre 1000 et 1500/mm<sup>3</sup>. La neutropénie est survenue en médiane 4,5 (3-6,5) mois après la dernière perfusion de RTX chez les patients atteints de PR et de 5 (3-6,5) mois chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Au total, 5 patients (12,5%), dont 4 avec neutrophiles inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>, ont développé une infection grave non opportuniste et ont nécessité des antibiotiques et des injections de facteurs de croissance hématopoïétique stimulant les colonies de granulocytes, avec un résultat favorable. Après la résolution de leur neutropénie liée à la RTX, 19 patients (47,5%) ont été traités de nouveau, et la neutropénie n'a réapparu que chez 3 d'entre eux <sup>(34)</sup>.

- La RCP du produit stipule que certains de ces cas de neutropénie sévère tardive et persistante ont été associés à des infections d'évolution fatale <sup>(1)</sup>.

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, l'existence d'une cytopénie (neutrophiles <1,5 x 10<sup>9</sup>/l et/ou un nombre de plaquettes <75 x 10<sup>9</sup>/l) pré-existante doit constituer une précaution d'emploi à un traitement par rituximab <sup>(1)</sup>. Elle impose une enquête étiologique, à l'issue de laquelle se dégagent plusieurs cas de figures :

- En cas de cytopénie révélant une infection (bactérienne, mycobactérienne, virale ou parasitaire) compliquant la PR, on s'orientera vers le traitement spécifique de l'agent infectieux avant d'envisager l'instauration d'un traitement par rituximab.
- En cas de cytopénie révélant une hémopathie associée à la PR, on appliquera les recommandations spécifiques à cette hémopathie.
- En cas de cytopénie révélant une affection auto-immune associée à la PR, on pourra dans certains cas s'orienter vers le rituximab, qui peut avoir un impact positif sur certaines cytopénies auto-immunes.

### **8- Le bilan pré-thérapeutique du rituximab, doit comporter :**

- Un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique
- Un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales
- Une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypo-gammaglobulinémie (justifiant alors de la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines et des chaînes légères sériques et d'une immunofixation des protéines plasmatiques et urinaires)
- Un dosage pondéral des immunoglobulines sériques, puisque un taux d'IgG en dessous de la limite inférieure de la normale avant l'instauration d'un traitement par rituximab a été associé à une augmentation du risque d'infections sévères sous rituximab <sup>(5)</sup>

### **Quels sont les signes d'appel d'une hémopathie sous rituximab ?**

#### **1. Les signes cliniques et biologiques dépendent de l'affection en cause.**

##### **▷ Les signes cliniques les plus fréquents sont :**

- Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre persistante)
- Pâleur, dyspnée
- Infections récidivantes
- Purpura (pétéchies), ecchymoses, hémorragies muqueuses (saignements nez, gencives)
- Adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie
- Douleurs osseuses, fractures pathologiques
- Sueurs nocturnes

##### **▷ Les signes biologiques en faveur d'une leucémie aiguë sont :** une cytopénie, une présence de blastes circulants.

##### **▷ Les signes biologiques en faveur d'un syndrome lympho-prolifératif sont :** l'apparition d'une lymphocytose T ou B circulante, une gammopathie monoclonale ou une anomalie évoquant un myélome (cytopénie, hypercalcémie, insuffisance rénale, protéinurie de Bence-Jones).

##### **▷ Les signes biologiques en faveur d'un SMD sont :** une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une macrocytose isolée, une neutropénie, une thrombopénie, plus rarement une hyperleucocytose avec monocytose (leucémie myélomonocytaire chronique) ou une thrombocytose.

##### **▷ Les signes biologiques en faveur d'un SMC sont :** une polyglobulie, une hyperleucocytose avec myélémie, une thrombocytose ou une pancytopénie (en cas de myélofibrose).

## 2. Le bilan de suivi d'un traitement par rituximab, doit comporter de façon régulière :

- ▷ Un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique.
- ▷ Une numération formule sanguine, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales. Afin de détecter les neutropénies tardives, le RCP recommande de faire une numération des neutrophiles avant chaque cycle de rituximab et régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement, ainsi que devant des signes ou des symptômes d'infection <sup>(1)</sup>.
- ▷ Une électrophorèse des protéines plasmatiques trimestrielle ou semestrielle chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale.
- ▷ Un dosage pondéral des immunoglobulines sériques, puisqu'une baisse des IgM et de façon plus rare des IgG a été rapportée chez certains patients traités par rituximab <sup>(5)</sup>.

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une atteinte hématologique sévère sous rituximab

- ▷ Arrêter le traitement par rituximab.
- ▷ Arrêter le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs.
- ▷ Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie (ex. : cytopénie), la sévérité et l'extension de l'affection hématologique en cause, en concertation avec un hématologue.
- ▷ Faire une déclaration à la pharmacovigilance.

### Quand peut-on reprendre un traitement par rituximab ?

- ▷ En l'absence de recommandation, la décision de réintroduction d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent d'affection hématologique apparue sous rituximab doit être prise en concertation avec un hématologue.  
La persistance d'une cytopénie (neutrophiles  $<1,5 \times 10^9/l$  et/ou un nombre de plaquettes  $<75 \times 10^9/l$ ), séquellaire d'une affection hématologique, doit constituer une précaution d'emploi à la réintroduction d'un traitement par rituximab <sup>(1)</sup>.
- ▷ La persistance d'une hypo-gammaglobulinémie (en dessous de la limite inférieure de la normale) ou d'un taux d'IgG abaissé, séquellaire d'une affection hématologique, doit constituer une précaution d'emploi à la réintroduction d'un traitement par rituximab <sup>(5)</sup>.

**Au total :**

**Les recommandations concernant l'utilisation du rituximab en cas d'affections hématologiques (malignes ou bénignes) peuvent se résumer en 3 points :**

• **Un antécédent de leucémie aiguë lymphoblastique B, de lymphome B, de leucémie lymphoïde chronique, de macroglobulinémie de Waldenström ou de MGUS ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab.**

Toute décision d'instauration d'un traitement par rituximab chez un patient ayant un antécédent d'une de ces affections hématologiques doit cependant être prise en concertation avec un hématologue.

• **Il faut rester prudent en cas d'antécédent de SMD ou de SMC** car il n'y a pas pour l'instant de données suffisantes pour autoriser un traitement par rituximab chez les patients atteints d'une de ces affections, sauf cas particulier, après concertation avec un hématologue.

• Des cas de cytopénies aiguës ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du rituximab chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien ou d'une leucémie chronique et des cas de neutropénies tardives ont été rapportés dans le cadre de son utilisation chez ces patients ou chez des patients atteints d'une affection rhumatologique. De ce fait, l'existence d'une cytopénie (neutrophiles  $<1,5 \times 10^9/l$  et/ou plaquettes  $<75 \times 10^9/l$ ) préexistante doit constituer une précaution d'emploi à un traitement par rituximab et le bilan de suivi d'un traitement par rituximab doit comporter de façon régulière une numération formule sanguine, jusqu'à au moins 6 mois après la dernière perfusion.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du produit Mabthera® .
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
4. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-35.
5. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-20.
6. Claviez A, Eckert C, Seeger K et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006;91:272-3.

7. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880-9.
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, Chevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Hess U, Vey N, Pignon JM, Braun T, Marolleau JP, Cahn JY, Chalandon Y, Lhéritier V, Beldjord K, Béné MC, Ifrah N, Dombret H; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044-53.
9. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J et al. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2001;60:892-3.
10. Kelaïdi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C et al. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia* 2002;16:2173-4.
11. Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic O et al. Influence of rituximab-CHOP therapy on clinical course and autoimmune parameters in rheumatoid arthritis associated with diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2008;87:767-9.
12. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558-67.
13. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.
14. Gertz MA, Rue M, Blood E et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 2004;45:2047-55.
15. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-9.
16. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27:3830-5.
17. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010;85:670-4.
18. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:223-8.
19. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-7.
20. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673-8.
21. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-8.
22. Zojer N, Kirchbacher K, Vesely M et al. Rituximab treatment provides no clinical benefit in patients with pretreated advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1103-9.

23. Baz R, Fanning S, Kunkel L et al. Combination of rituximab and oral melphalan and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2338-44.
24. Nobile-Orazio E. Update on neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (2008-2010). *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:302-6.
25. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neuro* 2009;65:286-93.
26. McLaughlin P, Estey E, Glassman A et al. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood* 2005;105:4573-5.
27. Nakagawa Y, Miura K, Yamazaki T et al. A case of treatment-related myelodysplastic syndrome spontaneously resolved by drug discontinuance. *Int J Hematol* 2010;91:530-3.
28. Ram R, Bonstein L, Gafter-Gvili A et al. Rituximab-associated acute thrombocytopenia: an under-diagnosed phenomenon. *Am J Hematol* 2009;84:247-50.
29. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:308-18.
30. Marotte H, Paintaud G, Watier H et al. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:893-4.
31. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156-68.
32. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1359-62.
33. Tesfa D, Ajeganova S, Häggglund H et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: Association with B-lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum* 2011;63:2209-14.
34. Salmon JH, Cacoub P, Combe B et al. . Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000034.