

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>		<p>Protocolo de utilización de Rituximab fuera de ficha técnica</p>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>
Ed: 1	Fecha: Agosto	Código: ITO13.1.6-CFT-01	Página 1 de 14

Protocolo de utilización de Rituximab fuera de ficha técnica

REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
EDITADO	REVISADO	APROBADO
UGC Farmacia UGC Interna (Unidad de enfermedades autoinmunes) AGC Neurociencias AGC Pediatría AGC Pulmón Servicio Reumatología UGC Nefrología Fecha: Junio de 2020	 Dr. Luis Caminal Montero CFT Área IV  Dr. Laureano Alonso Calo Servicio de Calidad Fecha: Junio de 2020	 Dr. José Antonio Vecino González Dirección de Asistencia Sanitaria Área IV  Gerencia Área Sanitaria IV Dirección Atención Sanitaria y Salud Pública Fecha: Agosto de 2020
REGISTRO DE CAMBIOS		



Tabla de contenido

1. Introducción	3
2. Objeto	3
3. Selección de pacientes	4
4. Selección del fármaco	4
5. Contraindicaciones utilización de rituximab	4
6. Indicaciones fuera de ficha técnica	5
7. Pauta posológica	6
8. Seguimiento del paciente	6
9. Información al paciente y consentimiento informado	7
ANEXO I. Consentimiento para Tratamiento con Rituximab	8
ANEXO II. Hoja de Información al Paciente	9
Bibliografía	11



I. Introducción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética (terapia biológica), que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fc y de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (natural killer). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Rituximab¹ está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin (LNH), leucemia linfática crónica (LLC), artritis reumatoide, vasculitis ANCA + tipo granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar.

Determinadas enfermedades de origen inmunológico pueden comprometer de forma grave la vida de los pacientes produciendo daño irreversible de órganos vitales, discapacidad y en el peor de los casos, la muerte del paciente. En estas ocasiones los pacientes no responden a las terapéuticas estandarizadas y puede ser necesario el uso de terapias de rescate.

El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años a las algunas enfermedades de origen inmunológico, utilizándose en ocasiones fuera de las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras internacionales.

2. Objeto

Establecer el procedimiento en el Hospital Universitario Central de Asturias de la utilización de rituximab en enfermedades de origen inmunológico y para las cuales no exista alternativa terapéutica autorizada o se han agotado las alternativas existentes.

Se trata de una utilización fuera de ficha técnica del fármaco (FFT): (RD 1015/2009 “Disponibilidad de medicamentos en situaciones Especiales”² . En este Real Decreto se establece que se limita el uso con carácter excepcional a situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. Asimismo en este Real Decreto se recoge que el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica³ .

3. Selección de pacientes

Para la utilización de rituximab FFT se han de cumplir las siguientes premisas:

1. Cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes de la enfermedad para la que se solicita, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso.
2. Cuadro clínico grave: situaciones de riesgo vital, que comprometan (o puedan comprometer) órganos internos, o que produzcan importantes disfunciones o discapacidades.
3. Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada debido a:
 - a. Falta de respuesta al tratamiento convencional, sea en la inducción de la remisión de la enfermedad o en el mantenimiento de dicha remisión. En general, se considerará fracaso terapéutico al requerimiento prolongado (> 3 meses) de corticoides a dosis elevadas >15-20mg/día junto con inmunosupresores (tras fracaso en al menos dos de ellos).
 - b. Imposibilidad de utilizar adecuadamente las principales opciones terapéuticas (corticoides e inmunosupresores) debido a intolerancia o efectos adversos (por ejemplo, diabetes mellitus).
 - c. Imposibilidad de utilizar adecuadamente las principales opciones terapéuticas (corticoides e inmunosupresores) debido a potencial riesgo de discapacidad y/o riesgo vital a corto plazo.

4. Selección del fármaco

Se utilizará rituximab biosimilar disponible según el adjudicatario del Concurso de adquisición del SESPA. Para garantizar la trazabilidad del medicamento y cumplir la legislación vigente se ha de incluir en el etiquetado del tratamiento que es elaborado en el área de mezclas de la UGC de Farmacia.

5. Contraindicaciones utilización de rituximab

5.1 Absolutas:

- Insuficiencia cardiaca en clase funcional III/IV
- Infecciones graves activas/sepsis
- Embarazo
- Lactancia
- Anafilaxia conocida al producto

5.2. Situaciones de alto riesgo en las que la administración de rituximab sólo debe contemplarse en situaciones excepcionales (contraindicaciones relativas):

- Enfermedad cardiovascular o hipertensiva no controlada
- Infección crónica por hepatitis B
- Citopenias grave (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$,
- Inmunodeficiencias (inmunodeficiencia variable común

5.3. Valoración individualizada del balance (riesgo/beneficio)

- Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, portadores de catéteres o sondas permanentes)
- Insuficiencia cardíaca moderada o grave
- Infección por VIH
- Hipogammaglobulinemia
- Citopenia moderada (neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$).

6. Indicaciones fuera de ficha técnica

6.1. ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE ORIGEN AUTOINMUNE

- Vasculitis⁴⁻⁶
- Síndrome Sjögren⁷⁻¹¹
- Enfermedad relacionada con IgG4 ¹²⁻¹⁴
- Miopatía inflamatoria, Síndrome antisintetasa¹⁵⁻¹⁶
- Esclerodermia¹⁷⁻²¹

- **Crioglobulinemia^{21,22}**
- **Lupus eritematoso sistémico²³⁻²⁶**
- **Enfermedad pulmonar intersticial asociada a ANCA**

6.2. NEUROLOGÍA

- **Neuropatía óptica²⁷⁻²⁸**
- **Enfermedad del espectro de neuromielitis óptica²⁹⁻³¹**
- **Encefalitis autoinmune³²⁻³⁴**
- **Miastenia gravis³⁵⁻³⁷**
- **Síndromes cerebelosos de origen paraneoplásico y otros síndromes paraneoplásicos³⁸**
- **Vasculitis del sistema nervioso central³⁹**
- **Neuropatías disinmunes⁴⁰**
- **Paquimeningitis idiopática⁴¹**

6.3. PEDIATRÍA

- **Síndrome nefrótico⁴³⁻⁴⁴**
- **Neuritis óptica⁴⁵**

6.4. NEFROLOGÍA

- **Glomerulonefritis por cambios mínimos⁴⁶**
- **Glomerulonefritis membranosa primaria⁴⁷⁻⁵¹**
- **Glomerulonefritis focal y segmentaria primaria⁵²⁻⁵⁵**
- **Trasplante renal⁵⁶⁻⁵⁷**

6.5. HEMATOLOGÍA

- **Trombopenia autoinmune⁵⁸⁻⁶¹**
- **Purpura trombocitopenica trombótica (PTT adquirida)⁶²**
- **Anemia hemolítica autoinmune⁶³⁻⁶⁴**

7. Pauta posológica

Existen dos pautas de rituximab, que se consideran igual de eficaces:

- Cuatro dosis semanales, con rituximab ajustada por peso (375 mg/m² en cada dosis).
- Dos dosis quincenales de 1.000 mg.

En función de la respuesta se considerará la administración de dosis de mantenimiento de 500 mg, cada 4-6 meses.

8. Seguimiento del paciente

Los datos procedentes de los ensayos clínicos randomizados en pacientes con artritis reumatoide sugieren un tiempo medio en alcanzar eficacia terapéutica que oscila entre 8 y 16 semanas. En otras enfermedades de origen inmunológico se ha sugerido un tiempo similar.

8.1. Determinaciones analíticas

Más allá de las recomendadas de acuerdo a su enfermedad y patologías de base, se han de realizar controles para vigilar la aparición de Citopenias o disminución de inmunoglobulinas.

8.2. Seguimiento clínico

Los principales síntomas guía a evaluar en el paciente que ha recibido rituximab son:

- **Fiebre:** plantear como de origen infeccioso mientras no se demuestre lo contrario.
- **Lesiones cutáneas:** evaluación por dermatología
- **Disnea:** aplicar el mismo protocolo que para la fiebre, y plantear como posibles diagnósticos infección respiratoria, TEP o fallo cardíaco

9. Información al paciente y consentimiento informado

Previo a la administración del tratamiento con rituximab, se ha de informar al paciente o representante legal, de que éste es un uso FFT y recoger el Consentimiento Informado en el documento que se adjunta (ANEXO I).

El paciente/representante legal ha de leer la hoja de información al paciente y firmar el consentimiento informado, que será digitalizado e incluido en la Historia Clínica Electrónica.

ANEXO I. Consentimiento Informado para tratamiento con Rituximab

Paciente: _____ de _____ años

Nº de historia clínica: _____ DNI: _____

DECLARO

Que el doctor/a _____

me ha explicado que es conveniente recibir tratamiento con RITUXIMAB.

En mi caso particular, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones **CONSIENTO** iniciar el **TRATAMIENTO CON RITUXIMAB**.

En Oviedo, a _____ de _____ de 2_____

Fdo: El/La Médico

Fdo: El/La Paciente o representante legal

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

El paciente abajo firmante, revoca el consentimiento otorgado al médico

Dr. D _____

Nº Colegiado _____

En Oviedo, a _____ de _____ de 2_____

Fdo: El/La Médico

Fdo: El/La Paciente o representante legal

ANEXO II. Hoja de Información al Paciente

1. ¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO?

Se le va a administrar el fármaco rituximab por vía intravenosa. Se trata de un medicamento biológico (anticuerpos sintéticos) que actúa sobre el sistema inmune (defensas), y que es utilizado en algunas enfermedades como la que usted presenta.

El tratamiento consta de 2-4 infusiones intravenosas, administradas con un intervalo de 1-2 semanas entre cada una de ellas, que recibirá en Hospital de Día o ingresado en el hospital, donde estará bajo supervisión médica. Existe la posibilidad de que sea necesaria la administración de dosis posteriores en función de la respuesta.

- Antes de recibir el medicamento se le va administrar paracetamol, esteroides y un antihistamínico, para evitar una posible reacción alérgica.
- La primera vez que se administra al fármaco requiere un tiempo elevado, en torno a 4 horas, las administraciones posteriores pueden realizarse en un tiempo inferior.

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN

El objetivo del tratamiento es controlar su enfermedad grave o refractaria los tratamientos convencionales, o que por contraindicaciones o necesidad de respuesta rápida no pueden ser utilizados.

3. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN

La no realización de este tratamiento puede implicar mantener la evolución natural de la enfermedad, con los consiguientes daños:

4. RIESGOS FRECUENTES

- Riesgos durante la administración del medicamento:
Durante la primera administración y en las dos horas siguientes, es posible que aparezcan fiebre, escalofríos o tiritonas. Con menor frecuencia, en algunos casos pueden aparecer malestar, cansancio, erupción cutánea, inflamación de la lengua o la garganta, dolor de cabeza, sofocos, dificultad respiratoria, picor o goteo nasal, vómitos y palpitaciones. En la mayoría de casos los síntomas son leves y se puede continuar la administración cuando los síntomas desaparezcan o mejoran. Estas reacciones son menos probables a partir de la segunda infusión.
- Riesgos tras la administración del medicamento:
Con menor frecuencia, pueden aparecer otros efectos no deseados: dolor abdominal, dolores musculares o articulares, malestar general, cambios en la tensión arterial y en la frecuencia

cardiaca, diarreas, calambres, mareos, hormigueos o parestesias, nerviosismo, tos, ojos llorosos, picor o goteo nasal, o sudoración, entre otros.

5. **RIESGOS POCO FRECUENTES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO**

Ha habido pacientes que han desarrollado infecciones graves y de forma excepcional, angina de pecho e insuficiencia cardíaca.

Excepcionalmente rituximab puede causar una infección en el cerebro, llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Esta infección puede provocar una discapacidad grave y ser una amenaza para la vida. Los síntomas asociados son confusión, pérdida de memoria o problemas de concentración, pérdida del equilibrio o cambio en su forma de andar o hablar, disminución de su fuerza o debilidad en alguna parte de su cuerpo o visión borrosa o pérdida de visión.

6. **RIESGOS Y CONSECUENCIAS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS**

Además de los riesgos anteriormente citados, por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones:

7. **CONTRAINDICACIONES**

Las siguientes situaciones son consideradas como contraindicación absoluta para el uso de rituximab:

- Insuficiencia cardíaca
- Infecciones graves activas/sepsis
- Embarazo y lactancia
- Anafilaxia (alergia) al medicamento

8. **OTRAS CONSIDERACIONES**

1. Antes de comenzar el tratamiento, el médico realizará diversas pruebas con el fin de descartar enfermedades que, de estar presentes, contraindiquen su empleo.
2. Dado que esta medicación disminuye las defensas para mejorar su enfermedad, también las disminuye para combatir a los gérmenes habituales del medio ambiente, por lo que tiene más riesgo de contraer infecciones, que pueden ser más graves que otras personas sanas. Así pues, debe acudir al médico inmediatamente y comunicar que ha recibido tratamiento con rituximab, en caso de fiebre o cualquier señal de tener alguna infección (molestias al orinar, tos, fatiga, diarreas, dolor de cabeza etc.).

3. Por este mismo motivo, es necesario recibir vacunas antes del tratamiento y anualmente de la gripe estacional Sin embargo, están contraindicadas vacunas que contengan microorganismos vivos o atenuados durante y después del tratamiento con rituximab.
4. He sido informado de la necesidad de acudir a las revisiones médicas programadas, así como de realizarme todos aquellos análisis precisos para el correcto control del tratamiento con el objetivo de detectar posibles efectos indeseables precozmente.
5. El rituximab es un fármaco que está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Si usted es una mujer en edad fértil y acepta el tratamiento, se compromete a utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitarlo.

Bibliografía

- 1 EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; [citado 15 noviembre 2018]. Ficha técnica rituximab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf
- 2 BOE.España. RD 1015/2009, de 19 de junio. Disponibilidad de medicamentos en Situaciones Especiales <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- 3 BOE. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
- 4 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65(1):1-11.
- 5 Pagnoux C, Mahr A, FAU - Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. - *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2790-803.doi: 10.1056/NEJMoa0802311. (1533-4406 (Electronic); 0028-4793 (Linking)).
- 6 Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *NEJM*. 2013; 369(5): 417-427.
- 7 Stone, John H et al. "Síndrome de Sjögren". Eds. Dennis Kasper, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol . 19a ed. New York, NY: McGraw-Hill. Disponible en:<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114936753>
- 8 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A et al. . Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012; 8:399
- 9 Carsons SE, Vivino FB, Parke A et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care & Research* 2017; 69(4):517-527.
- 10 Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *BMJ. Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):1026-1031.
- 11 Kurz PA, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. Rituximab for treatment of ocular inflammatory disease: a series of four cases. *Br J Ophthalmol*. 2009 Apr;93(4):546-8
- 12 Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *PLoS One*. 2017 Sep 15;12(9):e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844. eCollection 2017
- 13 Stone, John. "Enfermedad relacionada con IgG4.". Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol . 19a ed. New York, NY: McGraw-Hill. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1717§ionid=114937352>.
- 14 Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Disease: Lessons From 10 Consecutive Patients. *Medicine* 2012; 91(1).
- 15 Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, et al. (2015) Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. *PLoS ONE*. 2005;10(11): e0133702.
- 16 Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt Met al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017 *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*;76(7):1207-1218.

- 17 Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009. BMJ. Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 68(5):620-628.
- 18 Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol*. 2005. *The Journal of Rheumatology*; 32(2):213-215.
- 19 Stone, John H "Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos similares". Eds. Dennis Kasper, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. 19a ed. New York, NY: McGraw-Hill. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114936639>
- 20 Daoussis D, Liossis SC, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010 02;49(2):271-280.
- 21 Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec; 62 (12): 1787-95
- 22 Carvallo R, Roccatello D, Menegatti E, et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol*. 2009 Jul;256 (7); 1076-82. Epub 2009 Mar 5.
- 23 Merrill JT, Neuwelt CM, Sanathan JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *EXPLORER Arthritis Rheum*. 2010 Jan; 62(1): 222–233.
- 24 Coba-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego_Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014 oct; 44(2):175-85
- 25 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA Recomendaciones sobre el uso off-label de rituximab en enfermedades autoinmunes https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia_rituximab_2009.pdf [Acceso junio 2020]
- 26 García-Hernández FJ, Díaz Cobos C, Callejas-Rubio JL et al. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2006;2(1):23-30
- 27 Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1273-80. doi: 10.1056/NEJMc053247. (1533-4406
- 28 Ayuso T, Aliseda D, Ajuria I, et al. . Neuritis óptica inflamatoria. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2009; 32(2):249-263.
- 29 Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. - *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1342-1348. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637. (2168-6157 (Electronic); 2168-6149 (Linking)).
- 30 Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261(1):1-16
- 31 Shin YW, Lee ST, Park KI et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11:1756285617722347.
- 32 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404.
- 33 Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018; 1;378(9):840-851.

- 34 Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016; 86: 1683–1691.
- 35 Iorio R, Damato V, Alboini PE, et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and metaanalysis. *J Neuro* 262:1115–1119, 2015.
- 36 Tandan R, Hehir MK, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 56:185–196, 2017.
- 37 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 55:16–23.
- 38 Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(4):528-538. doi:10.1007/s11864-013-0249-1; Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(3):212-230. doi:10.1007/s11940-010-0066-9
- 39 Salvarani C, Brown RD Jr, Muratore F, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):399-405. doi:10.1016/j.autrev.2018.12.002)
- 40 Stone, John H.. "Capítulo 385: Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios". Eds. Dennis Kasper, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol . 19a ed. New York, NY: McGraw-Hill. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=68959271>
- 41 Kobayashi K, Nakagomi D, Furuta S, et al. Efficacy of rituximab for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic pachymeningitis: a case series. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):176-181.
- 42 Guignon V, Dalloccio A, Vaoudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1269-79.
- 43 Jones RB, Tervaert JV, Hauser T, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA- associated renal vasculitis. *NEJM.* 2010; 363 (3): 211.
- 44 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-Associated vasculitis. *NEJM.* 2014; 37(19): 1771.
- 45 Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221.
- 46 Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) Study Group: Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing
- 47 Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts postrituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 26: 2545–2558, 2015
- 48 Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenti P: Rituximab in primary membranous nephropathy: First-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract* 128: 261–269, 2014
- 49 Mousson C, Simon T, Ronco P; et al. GEMRITUX Study Group: Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 28: 348–358, 2017
- 50 Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. : Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36

- 51 Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1083. Epub 2009 May 2
- 52 Beer A, Mayer G, Kronbichler A et al. Treatment strategies of adult primary focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review focusing on the last two decades. *BioMed Res Int* 2016: 4192578, 2016
- 53 Kronbichler A, König P, Busch M, et al. . Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental Glomerulosclerosis: a report of 5 cases. 2013 un;125 (11-12):328-33
- 54 Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med*. 2012;51(7):759-62
- 55 Daniel C. Cattran, Gerald B. Appel: Focal segmental glomerulosclerosis: Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *UpToDate (Literature review current through: Oct 2019)*
- 56 Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, Mohamed M, Garg N, Aziz F, Redfield RR, Zhong W, Astor BC, Djamali A *Transplant Direct*. 2017;3(12):e227. Epub 2017 Oct 27.
- 57 Ashley AV, Petrozzino J, Yeung K,. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and Rituximab. *Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and Rituximab. Transplantation*.2013 Mar 27;95(6):852-8. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and Rituximab.
- 58 Cooper N, Ghanima W Immune Thrombocytopenia.. *N Eng J Med*. 2019; 381:945-955.
- 59 Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W et al. . Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(2):e75
- 60 Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS et al. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):304-13. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.014. Epub 2014 Dec 9.
- 61 Wang J, Li Y, Wang C, et al. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis.. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 12;2018:1316096. doi: 10.1155/2018/1316096. eCollection 2018
- 62 Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G et al. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):23-27. doi: 10.1002/ajh.24570. Epub 2016 Nov 10.
- 63 Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):23-27. doi: 10.1002/ajh.24570. Epub 2016 Nov 10.
- 64 Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):304-13. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.014. Epub 2014 Dec 9.

