

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

DENOMINATION DU MEDICAMENT
MABTHERA®

CARACTERISTIQUES
<p>✓ Dénomination commune : Rituximab</p> <p>✓ Composition qualitative et quantitative : <i>Rituximab</i>, anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques <i>Excipients</i> : citrate de sodium, polysorbate 80, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.</p> <p>✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/></p> <p>✓ Classe ATC : LO1XC02</p> <p>✓ Présentation : Solution à diluer pour perfusion à 100 mg/10 ml Solution à diluer pour perfusion à 500 mg/50 ml</p> <p>✓ Laboratoire : ROCHE</p> <p>✓ Prix fixé CEPS HT : 282 € le flacon 100 mg, 1 410 € le flacon de 50 mg</p>

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1	05/2005	
Version 2	09/2006	<u>Indications et posologies</u> - Groupe I : Lymphome Folliculaire entretien Polyarthrite Rhumatoïde -Groupe II : LLC première ligne-

VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
-----------------------	---	--

Date :	Date :	Date :
Nom (s) :	Nom (s) :	Nom (s) :
Signature (s) :	Signature (s) :	Signature (s) :

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE I : Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

- **Traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV** en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, en association à une chimiothérapie "CVP" pour le traitement des patients n'ayant jamais été précédemment traités

➤AMM : Oui (06/1998 et 08/2004) Non
 ➤Avis de la transparence :
 ↪ASMR notable en cas de chimiorésistance ou de deuxième rechute (04/11/1998) (pas d'alternative thérapeutique)
 ↪ASMR importante en première ligne en association à une chimiothérapie type CVP (08 /06/ 2005)
 ➤Pertinence scientifique :
 ↪Rapports d'agences d'évaluation : NICE 2002, NHCS 2002, AHFMR 2000;
 ↪Publication : Czuczman MS, 1999; Hainsworth JD, 2003b ; revue des études selon chimiothérapies utilisées dans Boye J, 2003 et Plosker GL, 2003 ; Marcus R, ASH 2003 (Abstract 87)McLaughlin P, 1998 ; Colombat P, 2001; Hainsworth JD, 2003a

- **Traitements d'entretien chez des patients présentant un Lymphome folliculaire** en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d' induction par chimiothérapie seule ou associée à Rituximab

➤AMM : Oui (2006) Non
 ➤Pertinence scientifique : Van Oers M 2005 ; Hagenbeek A.2005

- **Lymphomes non hodgkinien** agressif diffus à grandes cellules B, CD20+ en association à une chimiothérapie CHOP

➤AMM : Oui (03/2002) Non
 ➤Avis de la transparence : ASMR majeure de niveau I par rapport au CHOP seul (10/2003)
 ➤Pertinence scientifique :
 ↪Rapports d'agences d'évaluation : NICE 2003 ;
 ↪Publication :Coiffier B, 1998; Coiffier B, 2002
 ↪étude médico-économique circulaire N°471 DHOS-OPRC/2001

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

- **AMM** : Oui (2006) Non
➤ **Pertinence scientifique** : De Vita S, 2002; Leandro MJ, 2002a ; Edwards J.C.W.,2004

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE**GROUPE II** : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique

- **Lymphomes du manteau B**, en association à une chimiothérapie

- AMM : OUI NON
➤ Pertinence scientifique : Foran JM, 2000; Howard OM, 2002 ; Hiddemann ASCO2004; Forstpointer 2004; Dreyling MH, ASH 2003 (Abstract 351)

- **Lymphomes type Burkitt cellules B** en 1^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie:

- AMM : OUI NON
➤ Pertinence scientifique : Cohen Y, 2002; Gong JZ, 2003

- **Lymphomes de la zone marginale B** :

- AMM : OUI NON
➤ Pertinence scientifique : Conconi A, 2003

- **Maladie de Waldenström**, en monothérapie ou en association avec fludarabine et endoxan:

- AMM : OUI NON
➤ Pertinence scientifique : Dimopoulos MA, 2002 ; Gertz, 2004

- **Leucémie lymphoïde chronique**, première ligne en association à fludarabine – cyclophosphamide et en rechute associé à une chimiothérapie:

- AMM : OUI NON
➤ Pertinence scientifique : Keating M. 2005; Byrd J.C. 2005 et 2003; O'Brien SM, 2001 Robak T,2004 ; Tsiara SN, 2004; Wierda W.2005

- Maladie de Hodgkin (LPHD) en rechute, en monothérapie :

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Rehwald, 2003; Ibom VK, 2003 ; Ekstrand BC, 2003

- Purpura thrombopénique idiopathique réfractaire à la splénectomie :

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Stasi R, 2001; Giagounidis AA, 2002; Narang M, 2003; Zaja F, 2003

- Prolifération EBV post-greffe en 1^{ère} ligne, en monothérapie

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Conférences consensus (EBPG Expert Group on Renal Transplantation, 2002); Garnier JL, 2002

- Traitement de la GVH chronique après échec d'une première ligne :

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Marijke R. Blood 2004

- Cryoglobulinémie :

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Sansonno D, 2003 ; Zaja F ,Blood 2003

- Anémie hémolytique auto-immune réfractaire:

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Motto DG, 2002; Zecca M, 2003; ErdozainJG, 2004

- Lupus érythémateux systémique résistant aux traitements immunosuppresseurs standards:

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Leandro MJ, 2002b; Anolik JH, 2003 ; Looney R.J,2004

- Neuropathies à IgM :

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : S. Renaud ,2003; A. Pestronk,2003 ; Levine, 1999

- Inhibiteurs du facteurs VIII A.

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique : Wiestner, 2002; A. Aggarwal ,2003; S. Mazj ,2003

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE**GROUPE III** : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique

Sans objet

POSOLOGIES MOYENNES✓ **Groupe I :**➤ **Lymphomes folliculaires**

*en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute

-en monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée de Mabthera est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

- en association avec une chimiothérapie, la posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, pendant 8 cures (1cure tous les 21 j) administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie

*en traitement d'entretien la posologie est de 375 mg/m² de surface corporelle administrés une fois tous les 3 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans

➤ **Lymphomes non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :**

en association avec une chimiothérapie, type CHOP, la posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, pendant 8 cures (1cure tous les 21 j) administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie

➤ **Polyarthrite rhumatoïde active, sévère en association au méthotrexate :**

un traitement par Mabthera est constitué de 2 perfusions de 1000 mg chacune, à 2 semaines d'intervalle.

Les données relatives au retraitement par Mabthera sont limitées. Certains patients ont développé des anticorps humains anti-chimériques . Le rapport bénéfice /risque du retraitement par Mabthera doit être sérieusement évalué. L'intervalle entre 2 traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.

✓ **Groupe II :**

Les posologies et rythme d'administration peuvent différer de celles du groupe I (se reporter aux études), en particuliers, dans les cas de Leucémie lymphoïde et Lupus érythémateux systémique résistant

Logo
établissement

**FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT
FACTURABLE EN SUS DE LA T2A**

**Commission du
médicament et
des dispositifs
médicaux stériles**

PERSONNES AUTORISEES

✓ **A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)**

Praticien Hospitalier

✓ **A dispenser**

Pharmacie hospitalière

✓ **A administrer**

IDE

ELEMENTS QUANTITATIFS

✓ **Nombre de patients estimés / an**

✓ **Consommation estimée (volume, valeur)**

ANNEXES

✓ **Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription**

✓ **Annexe N° 2 : Modalités de dispensation**

✓ **Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration**

✓ **Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation**

✓ **Annexe N° 5 : Tableau de suivi des patients**

✓ **Annexe N° 6 : Références bibliographiques**

**ANNEXE N° 1
Modalités de prescription**

Modalités spécifiques aux anti-cancéreux

**ANNEXE N° 2
Modalités de dispensation**

Modalités spécifiques aux anti-cancéreux

ANNEXE N° 3**Modalités de préparation et d'administration****Modalités de préparation :**

Mabthera est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

Prélever de façon aseptique la quantité nécessaire de Mabthera et diluer le rituximab dans une poche à perfusion contenant une solution aqueuse apyrogène de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration comprise entre 1 et 4 mg/ml. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation de mousse. Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée. Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique. Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Modalités d'administration

Les perfusions de Mabthera doivent être administrées en milieu hospitalier avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles et sous étroit contrôle d'un oncologue ou d'un hématologue confirmé. Une prémédication avec un antalgique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de Mabthera. La prémédication par corticothérapie doit également être envisagée si Mabthera n'est pas associé à une chimiothérapie « CHOP ». Dans le cas de polyarthrite rhumatoïde une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone IV, 30 mn avant Mabthera est nécessaire. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines

-Première perfusion :

Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

- Perfusions ultérieures :

Lors des perfusions ultérieures de Mabthera, 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.

ANNEXE N° 4**Conditions particulières de conservation**

Conserver les flacons entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La solution diluée de Mabthera pour perfusion est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C et pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante.

Après dilution : Sur le plan microbiologique, la solution diluée de Mabthera pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Logo
établissement

**FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT
FACTURABLE EN SUS DE LA T2A**

**Commission du
médicament et
des dispositifs
médicaux stériles**

ANNEXE N° 5

Tableau de suivi des patients (si nécessaire)

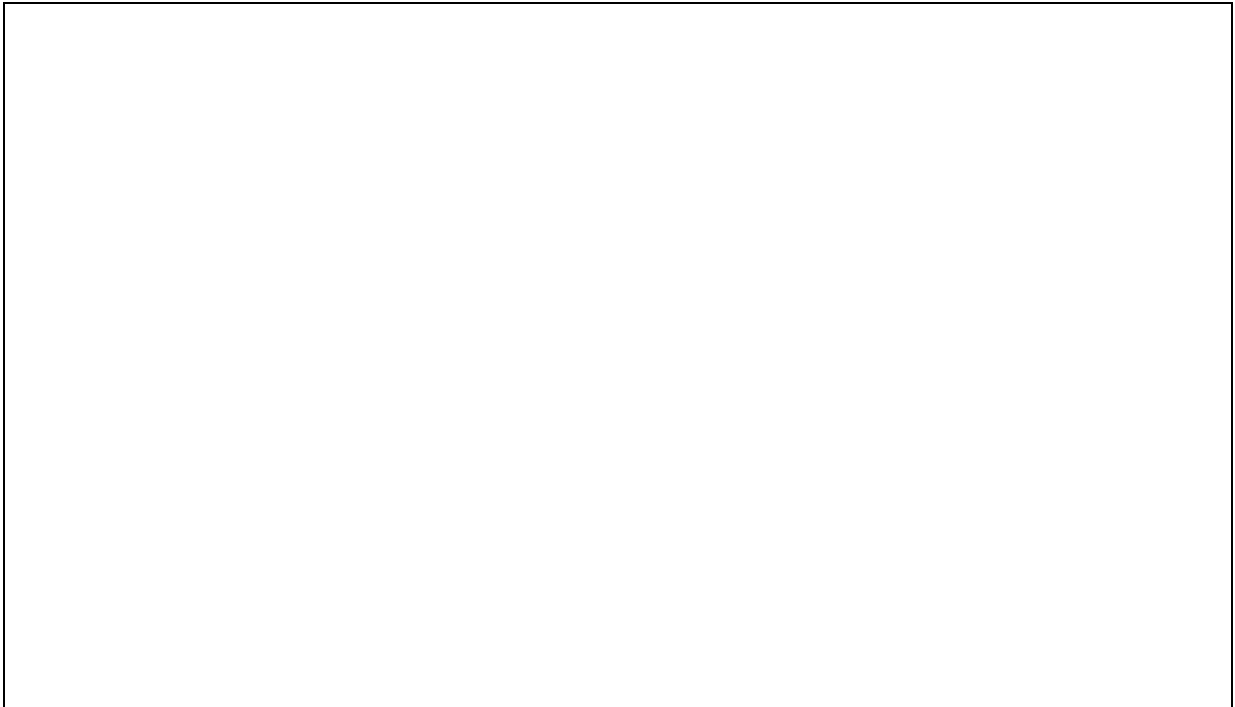
TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS

**Date
Patient
Prescripteur
Indication
Posologie
Durée du
traitement**

Logo
établissement

**FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT
FACTURABLE EN SUS DE LA T2A**

**Commission du
médicament et
des dispositifs
médicaux stériles**



**ANNEXE N° 6
Références bibliographiques**

- Aggarwal A et al. Rituximab for Autoimmune Hemophilia : A Proposed Treatment Algorithm. ASH 2003, abstract n°2957
- Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, Looney RJ (2003). The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 48 (2): 455-459.
- Boye J, Elter T, Engert A (2003). An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 14 (4): 520-535.
- Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA, Larson RA (2003). Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 101 (1): 6-14.
- Byrd J.C. et al. (2005) Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia : An Updated Retrospective Comparative Analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*; 105 : 49-53
- Cohen Y, Amir G, Rachmilewitz EA, Polliack A (2002). Sustained complete remission following a combination of very low intensity chemotherapy with rituximab in an elderly patient with Burkitt's lymphoma. *Haematologica* 87 (1): ELT04.
- Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, et al. (1998). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92 (6): 1927-1932.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, et al. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (4): 235-242.
- Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, Deconinck E, Haioun C, Foussard C, Sebban C, et al. (2001). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 97 (1): 101-106.
- Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, et al. (2003). Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 102 (8): 2741-2745.
- Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C (1999). Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17 (1): 268-276.
- De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G (2002). Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 46 (8): 2029-2033.
- Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, Panayiotidis P, Vervessou E, Anagnostopoulos N, Christakis J (2002). Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 3 (3): 163-166.
- Dreyling MH, Forstpointner R, Repp R, Hermann S, Haenel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Combined Immuno-Chemotherapy (R-FCM) Results in Superior Remission and Survival Rates in Recurrent Follicular and Mantle Cell Lymphoma - Final Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), ASH 2003 : Abstract 351.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 4: 31-33, 35-36.
- Edwards J.C.W. et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, Vol 350, No 25, 2004: 2572-2581

- Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ (2003). Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 101 (11): 4285-4289.
- Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C (2004). Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 89 (9): ECR34.
- Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, Coiffier B, Johnson PW, Gisselbrecht C, Reyes F, et al. (2000). European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18 (2): 317-324.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Haenel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrbe R, et al. (2004). The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71
- Garnier JL, Stevenson G, Blanc-Brunat N, Touraine JL, Milpied N, Leblond V, Blay JY (2002). Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res* 159: 113-122.
- Gertz AM, Merlini G, Treon S P. Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004
- Ghielmini M, Schmitz SF, Burki K, Pichert G, Betticher DC, Stupp R, Wernli M, Lohri A, Schmitter D, Bertoni F, et al. (2000). The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 11 Suppl 1: 123-126.
- Giagounidis AA, Anhu J, Schneider P, Germing U, Sohngen D, Quabeck K, Aul C (2002). Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol* 69 (2): 95-100.
- Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER, Lagoo AS, Dunphy CH, Moore JO, Rizzieri DA, Tepperberg JH, Papenhausen P, Buckley PJ (2003). Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 27 (6): 818-827.
- Hagenbeek A. et al. The role of rituximab maintenance treatment in relapsed follicular NHL : an interim analysis of the EORTC randomized intergroup trial . ICML 2005, abstract n°61
- Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, Greco FA (2003a). Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 21 (9): 1746-1751.
- Hainsworth JD, Litchy S, Lamb MR, Rodriguez GI, Scroggin C, Jr., Greco FA (2003b). First-line treatment with brief-duration chemotherapy plus rituximab in elderly patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: phase II trial. *Clin Lymphoma* 4 (1): 36-42.
- Hiddemann W et al. The addition of Rituximab to front line therapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Predisone (CHOP) increases the remission rate and prolongs the time to treatment failure (TTF) significantly over CHOP alone in mantle cell lymphoma (MCL) – Results of a prospective randomized trial of the *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) ASCO 2004, abstract n°6501
- Hillmen P Advancing Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia – The Role of Rituximab *Seminars in Oncology*, Vol 31, No 1, Suppl 2 (February), 2004 pp : 22-26
- Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ, Shipp MA (2002). Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 20 (5): 1288-1294.
- Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, Knauf W, Riedel U, Hinke A, Srock S, et al. (2001). Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 98 (5): 1326-1331.

- Idem VK, Prosnitz RG, Gong JZ, Moore JO, DeCastro CM, Prosnitz LR, Rizzieri DA, Gockerman JP (2003) Rituximab in lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a case series. *Clin Lymphoma* 4 (2): 115-118.
- Keating M. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, cyclophosphamide and Rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*.2005;23:4079-4088
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G (2002a). Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 61 (10): 883-888.
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA (2002b). An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46 (10): 2673-2677.
- Levine T.D. & A. Pestronk IgM antibody-related polyneuropathies : B-cell depletion chemotherapy using Rituximab .*Neurology*, No 52 (May), 1999: 1701-1704
- R.J. Looney et al.B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus.A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Rituximab.*Arthritis & Rheumatism*, Vol 50, No8 (August), 2004: 2580-2589
- Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Céligny P, Offner F, Waleski J, Raposo J, Jack A, Smith P. An International Multi-Centre, Randomized, Open-Label, Phase III Trial Comparing Rituximab Added to CVP Chemotherapy Alone in Untreated Stage III/IV Follicular Non-Hodgkins Lymphoma.ASH 2003 : Abstract 87
- Marijke R. Canninga-van Dijk, Hanneke M, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004, 104, 2603-06
- Mazj S et al.Successful Treatment of Acquired Factor VIII Inhibitor with Rituximab in 4 patients.ASH 2003, abstract n°2955
- McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, et al. (1998). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16 (8): 2825-2833.
- Motto DG, Williams JA, Boxer LA (2002). Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia. *Isr Med Assoc J* 4 (11): 1006-1008.
- Narang M, Penner JA, Williams D (2003). Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *Am J Hematol* 74 (4): 263-267.
- O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, Lerner S, Keating MJ (2001). Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19 (8): 2165-2170.
- Pestronk A et al.Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, No 74, 2003 : pp 485-489
- Plosker GL, Figgitt DP (2003). Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 63 (8): 803-843.
- Raderer M, Jager G, Brugger S, Puspok A, Fiebiger W, Drach J, Wotherspoon A, Chott A (2003). Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 65 (4): 306-310.
- Rehwal U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, et al. (2003). Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 101 (2): 420-424.
- Renaud S.et al.Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-mag antibodies *Muscle & Nerve*, No 27 (May), 2003 : pp 611-615
- Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M (2004). Rituximab followed t

cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. *Leuk Lymphoma* 4 (5): 937-944.

Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F (2003). Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 101 (10): 3818-3826.

Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S (2001). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment of adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 98 (4): 952-957.

Tsiara SN, Kapsali HD, Chaidos A, Christou L, Bourantas KL (2004). Treatment of resistant/relapsing chronic lymphocytic leukemia with a combination regimen containing deoxycoformycin and rituximab. *Acta Haematol* 111 (4): 185-188.

Van Oers M et al: Chimeric Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab ; Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma : Final analysis of a Phase III Randomized Intergroup Clinical Trial. ASH2005. abstract 353

Wiestner A et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors *Blood*, Vol 100, No 9 (November 1), 2002: 3426-3428

Wierda W. et al. (2005) Chemoimmunotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, N° 18 (June 20), 2005:4070-4078

Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, De Vita S, Iacona I, Zaccaria A, Masolini P, Tomadini V, Tani M, Molinari AL, et al. (2003). B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica* 88 (5): 538-546.

Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G (2003a). Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003 May 15;101 (10): 3827-3834.

Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, Jankovic M, Pierani P, De Stefano P, Bonora MR, et al. (2003). Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 101 (10): 3857-3861.