



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

# CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE

Date de publication : Mars 2012



# SOMMAIRE

---

PRÉAMBULE .....	3
MODIFICATIONS APORTEES SUR LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION D'AVRIL 2010 .....	4
SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX .....	5
DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE .....	5
ATRIANCE® - NELARABINE .....	9
ARZERRA® - Ofatumumab .....	10
BUSILVEX® - BUSULFAN .....	11
CAELYX® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE .....	16
DEPOCYTE® - CYTARABINE .....	17
EVOLTRA® - CLOFARABINE .....	18
LEUSTATINE® - CLADRIBINE .....	19
LEVACT® - BENDAMUSTINE .....	20
LITAK® - CLADRIBINE .....	21
MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB .....	22
MABTHERA® - RITUXIMAB .....	23
NIPENT® - PENTOSTATINE .....	25
REVLIMID® - LENALIDOMIDE .....	26
TORISEL® - TEMSIROLIMUS .....	27
TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE .....	28
VELCADE® - BORTEZOMIB .....	29
VIDAZA® - AZACITIDINE .....	30
ZAVEDOS INJECTABLE® - IDARUBICINE .....	31
ZAVEDOS ORALE® - IDARUBICINE .....	32
ZEVALIN® - IBRITUMOMAB TIUXETAN .....	33
ANNEXE .....	34
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE .....	34
ETAT DES DONNEES DISPONIBLES AU [03/02/2011] .....	34
CAELYX® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	35
EVOLTRA® - CLOFARABINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	37
LEUSTATINE® - CLADRIBINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	40
LEVACT® - BENDAMUSTINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	43
LITAK® - CLADRIBINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	45
MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB- (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	49
MABTHERA® - RITUXIMAB - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	54
NIPENT® - PENTOSTATINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	70
REVLIMID® - LENALIDOMIDE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	76
TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE- (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	79
VELCADE® - BORTEZOMIB - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	80
ZAVEDOS® injectable - IDARUBICINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	86
ZAVEDOS® orale - IDARUBICINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	87
ZEVALIN® - IBRITUMOMAB TIUXETAN - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES) .....	88
Experts ayant participé à ces travaux .....	90

# PRÉAMBULE

---

Le présent référentiel constitue une recommandation nationale de l'Institut National du Cancer (INCa), émise en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et la Haute autorité de santé (HAS).

Ce référentiel s'inscrit dans le cadre du bon usage des médicaments de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

Pour chaque type de pathologie cancéreuse, un référentiel examine les conditions de prescription des différentes molécules pouvant être utilisées dans la pathologie.

Les référentiels de bon usage en cancérologie ne constituent pas des recommandations de pratique d'une discipline mais un classement des situations réglementairement admises sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque afin de justifier la prise en charge financière par l'Assurance Maladie.

**Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :**

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)\*
- Situations Temporairement Acceptables: protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable.

*\*Dans le texte du RBU sont mentionnés les éléments extraits de la rubrique 4.1 « Indications Thérapeutiques » de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui se rapportent à la thématique traitée, au moment de l'analyse.*

*Il est rappelé, toutefois, que l'AMM disponible sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou sur le site de l'AFSSAPS est la seule réglementairement valide.*

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 03 février 2011. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

S'agissant des prescriptions en Situations Temporairement Acceptables, le patient devra être informé du cadre hors-AMM, sous la responsabilité du médecin prescripteur qui appuie sa décision thérapeutique sur un protocole reposant sur un consensus national provisoire, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques.

## Forme de présentation

Pour chaque molécule, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une première page.

Une partie intitulée « argumentaire » présente ensuite les éléments scientifiques ayant été pris en compte lors de l'évaluation, ainsi que les références bibliographiques associées.

Une partie intitulée « situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque » présente l'état des données disponibles, au moment de l'évaluation, sur les situations cliniques concernées. Ce document ne fait pas partie du référentiel, mais est présenté à titre informatif en annexe.

Le décret « bon usage » définit les conditions dans lesquelles le médecin peut prescrire, par exception, dans une situation clinique non couverte par le référentiel, tout en bénéficiant d'une

prise en charge du médicament : « à défaut et **par exception en l'absence d'alternative pour le patient**, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ».

De façon pratique, il est donc nécessaire :

- que l'opportunité de la prescription ait été évaluée, **au cas par cas**, dans le cadre de **pratiques pluridisciplinaires** (réunion de concertation pluridisciplinaire RCP en cancérologie) ;
- et que le prescripteur **argumente, dans le dossier du patient**, sa prescription en faisant référence aux travaux des sociétés savantes et à la littérature internationale.

#### NOTA :

D'une manière générale, les schémas posologiques ou séquentiels différents de ceux préconisés dans les AMM ne sont pas évalués par le référentiel, à l'exception de ceux dont le rapport bénéfices-risques est défavorable (situation non acceptable) ou lorsque le choix d'un autre schéma représenterait une perte de chance pour le patient.

Les spécialités anticancéreuses de la liste « hors GHS » pour lesquelles aucun usage n'est identifié dans les cancers hématologiques de l'adulte, ne sont pas mentionnées dans le référentiel de bon usage « cancers hématologiques de l'adulte ».

#### MODIFICATIONS APPORTEES SUR LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION D'AVRIL 2010

- Aucun nouveau PTT rédigé.
- PTT supprimés :

##### MABCAMPATH®-alemtuzumab :

- « Leucémie prolymphocytaire T en 2<sup>ème</sup> ligne ».

##### MABTHERA®-rituximab :

- « Lymphome du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie contenant le cyclophosphamide et/ou la fludarabine et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine ».
- « Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides) »

SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX  
DE LA LISTE « HORS-GHS »  
DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS HÉMATOLOGIQUES	AMM	PTT	SNA
<b>▶ ATRIANCE® -Nelarabine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La nelarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.</li> </ul>	X		
<b>▶ ARZERRA® -Ofatumumab-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arzerra® est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.</li> </ul>	X		
<b>▶ BUSILVEX® -Busulfan-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible.</li> <li>▪ Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.</li> <li>▪ Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie.</li> </ul>	X  X	X	
<b>▶ CAELYX® -Doxorubicine liposomale pégylée-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.</li> </ul>	X		
<b>▶ DEPOCYTE® -Cytarabine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.</li> </ul>	X		
<b>▶ EVOLTRA® -Clofarabine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable.</li> </ul>	X		
<b>▶ LEUSTATINE® -Cladribine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.</li> </ul>	X		

<b>▶ LEVACT® -Bendamustine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.</li> </ul>	X		
<b>▶ LITAK® -Cladribine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.</li> </ul>	X		
<b>▶ MABCAMPATH® -Alemtuzumab-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.</li> </ul>	X		
<b>▶ MABTHERA® -Rituximab-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Lymphome non hodgkinien</b> En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. 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. En association à une chimiothérapie "CHOP"(cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Leucémie lymphoïde chronique</b> MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera®, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera® en association à une chimiothérapie.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2<sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.</li> </ul>		X	
<b>▶ NIPENT® -Pentostatine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>En monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte.</li> </ul>	X		
<b>▶ REVLIMID® -Lenalidomide-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.</li> </ul>	X		

<b>▶ TORISEL® -Temsirrolimus-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Torisel® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire.</li> </ul>	X		
<b>▶ TRISENOX® -Arsenic Trioxyde-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trisenox® est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes en rechute ou réfractaire de la leucémie promyélocytaire aiguë, caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic Acid Receptor-alpha).</li> </ul>	X		
<b>▶ VELCADE® -Bortezomib-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Velcade® est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Velcade® est indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.</li> </ul>	X		
<b>▶ VIDAZA® -Azacitidine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vidaza® est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS),</li> <li>▪ une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,</li> <li>▪ une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).</li> </ul> </li> </ul>	X		
<b>▶ ZAVEDOS injectable® -Idarubicine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucémie aiguë myéloblastique.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucémie aiguë lymphoblastique en rechute.</li> </ul>	X		
<b>▶ ZAVEDOS per os® -Idarubicine-</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucémie aiguë myéloblastique, non hyper leucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées</li> <li>- Risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels</li> </ul> </li> </ul>	X		

▶ ZEVALIN® -Ibritumomab Tiuxetan-			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité antérieurement. Les bénéfices de Zevalin suite à l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie n'ont pas été démontrés.</li> <li>▪ Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par rituximab.</li> </ul>	X		

## ▶ ATRIANCE® - NELARABINE

Nom commercial	ATRIANCE®
Dénomination commune internationale	<b>NELARABINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	Solution pour perfusion, flacon à 250 mg/50ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- La nélarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ ARZERRA® - OFATUMUMAB

Nom commercial	ARZERRA®
Dénomination commune internationale	<b>OFATUMUMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	100 mg solution à diluer pour perfusion.
Date de publication	Mars 2012

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Arzerra® est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ BUSILVEX® - BUSULFAN	
Nom commercial	BUSILVEX®
Dénomination commune internationale	<b>BUSULFAN</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	6 mg/ml inj. amp. 10 ml
Date de publication	Juillet 2011

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Busilvex® suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible.
- Busilvex® suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie

L'utilisation du busulfan IV s'avère dans de nombreuses situations cliniques plus pratique que le busulfan per os (plusieurs centaines de comprimés ou reconditionnement des gélules).

Les références 1 à 6 rapportent l'utilisation des régimes à base de busulfan en association avec soit la fludarabine soit le melphalan dans les situations de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans une étude [1] portant sur 70 patients recevant un régime de conditionnement à base de fludarabine et de busulfan IV, la survie sans maladie à 2 ans est dans le groupe de patient à faible risque, le groupe leucémie aiguë myéloïde avancé et autre de 74%, 26% et 65% respectivement. La survie globale à 2 ans est de 88%, 37% et 71%, respectivement dans ces mêmes groupes.

Dans une étude [2] comparant un régime à base de busulfan IV et de fludarabine à un régime à base de cyclophosphamide et d'une irradiation totale du corps, la survie globale à 2 ans est significativement améliorée pour le bras fludarabine/busulfan ( $p=0.056$ ) ainsi que la mortalité sans rechute ( $p=0.01$ ). Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression et de maladie du greffon contre l'hôte. Enfin, le taux de rechute est significativement supérieur pour le bras fludarabine/busulfan comparativement au bras cyclophosphamide/irradiation ( $p=0.052$ ).

Dans une étude [3] portant sur 112 patients comparant plusieurs régimes de conditionnement, on n'observe pas de différence significative en termes de survie globale à 2 ans entre le régime busulfan/cyclophosphamide et busulfan/fludarabine. La mortalité sans rechute est significativement diminuée ( $p=0.05$ ) pour le régime busulfan/fludarabine (8% vs. 22%).

Enfin, dans une étude rétrospective [6] 465 patients ont reçu un régime à base de fludarabine et de busulfan. On observe une survie globale à 3 ans de 42% et une survie sans événement à 3 ans de 30%.

Deux études [8, 9] mettent en évidence une réduction du risque de maladie veino-occlusive du foie lors de l'utilisation du busulfan IV comparativement à sa forme orale.

Dans une analyse de cohorte [7] portant sur 100 patients ayant une tumeur hématologique et recevant du busulfan (oral), de la thymoglobuline et de la fludarabine avant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, on observe une réponse dans 71% des patients avec une survie globale à 5 ans de 60% et une survie sans progression à 5 ans de 54%.

Au vu des données bibliographiques actuellement publiées, cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Russell 2002 [1]	Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique N= 70	Fludarabine : 50 mg/m <sup>2</sup> Busulfan IV : 3.2 mg/kg  Traitement de prévention de la maladie du greffon contre l'hôte : thymoglobuline ATG, cyclosporine A, methotrexate, acide folinique	16 mois	Stomatite grade II	70%		
				GVHD aiguë grade II à IV	8%		
				GVHD aiguë grade III-IV	3%		
				GVHD chronique à 2 ans	39%		
				Echec de greffe	2 patients		
				Mortalité liée à la transplantation	Matched donor	Alternate donor	p
				à 100 jours	2%	8%	NS
				à 2 ans	5%	19%	NS
				Rechute	21% chez 34 patients LAM en rémission complète ou en phase chronique de LMC 66% chez 19 patients LAM à haut risque 19% chez 17 patients autres tumeurs		
					Faible risque	LAM avancé	Autre
Survie sans maladie à 2 ans	74%	26%	65%				
Survie globale à 2 ans	88%	37%	71%				

Alyea 2005 [2]	Etude rétrospective Transplantation de cellule souche hématopoïétique avec régime non myéloablatif vs. Régime myéloablatif N=152 Age > 60 ans	Régime non myéloablatif Fludarabine: 30 mg/m <sup>2</sup> /j + Busulfan IV: 0.8 mg/kg/j (N=71)  Régime myéloablatif Cyclophosphamide + Irradiation totale du corps TBI (N=81)			Régime non myélo	Régime myélo	p	
				Survie globale à un an	51%	39%	/	
				Survie globale à 2 ans	39%	29%	0.056	
				Survie sans progression	27%	25%	0.24	
				GVHD grade II/IV	28%	27%	/	
				Mortalité sans rechute	32%	50%	0.01	
				Rechute	46%	30%	0.052	
Shimoni 2006 [3]	Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique Leucémie aiguë myéloïde et syndrome myélodysplasique  Comparaison régime myéloablatif à un régime à intensité réduite N= 112	Busulfan IV : 12.8 mg/kg Cyclophosphamide (n= 45)  Busulfan : 6.4 mg/kg Fludarabine : FB2 (n= 41)  Busulfan : 12.8 mg/kg Fludarabine : FB4 (n= 26)			BuCy	FB4	FB2	p
				Survie globale à 2 ans	50%	49%	47%	NS
				Mortalité sans rechute	22%	8%		0.05
Small 2007 [4]	Etude pilote Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique N=43 Leucémie et syndrome myélodysplasique Tumeur lymphoïde (n= 5) Tumeur myéloïde (n= 38)	Busulfan IV + Melphalan  Prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte : tacrolimus + methotrexate	18 mois	Mortalité sans rechute à 30 j	0%			
				Mortalité sans rechute à 100 j	16%			
				Survie globale à 3 ans	37%			
				Survie sans maladie à 3 ans	33%			
				Survie sans maladie à 3 ans chez les patients avec syndrome myélodysplasique	61%			
				GVHD aiguë grade II-IV	24%			
				GVHD chronique	7%			
Bartelink 2008 [5]	Etude comparative Transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 60 Chez l'enfant	Busulfan IV N=30 (BuIV): 80 mg/m <sup>2</sup> < 1 an et 120 mg/m <sup>2</sup> ≥ 1 an Busulfan Oral N=30 (BuO): 1 mg/kg			BuIV	BuO	p	
				Survie sans évènement	83%	30%	0.001	
				Survie globale	83%	53%	0.016	
Michallet 2008 [6]	Etude rétrospective Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique avec conditionnement à intensité réduite N=1108	Fludarabine + irradiation totale du corps (N=255)  Fludarabine + Busulfan + thymoglobuline ATG (N=465)	21 mois	Survie globale à 3 ans	42%			
				Survie sans évènements à 3 ans	30%			
				Mortalité liée au traitement à 2 ans	15%			

Blaise 2010 [7]	Analyse de cohorte Tumeurs hématologiques ayant une transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 100 dont 52 avec maladie mesurable	Busulfan oral Thymoglobuline Fludarabine	Médian 60 mois	Incidence de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë	43%
				Incidence de la maladie du greffon contre l'hôte chronique	81%
				Probabilité de mortalité sans rechute à 1 an	15%
				Probabilité de mortalité sans rechute à 5 ans	25%
				Réponse	71%
				Rechute médiane	11 mois chez 21 patients
				Survie globale à 5 ans	60%
				Survie sans progression à 5 ans	54%

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Russel J.A., Tran H.T., Quinlan D., et al. Once daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. \*Biology of Blood and Marrow Transplantation\* \(2002\); 8: 468-476.](#)
2. [Alyea E.P., Haesook T.K., Ho V., et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. \*Blood\* \(2005\); 105: 1810-1814.](#)
3. [Shimoni A., Hardan I., Shem-Tov N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS using Myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. \*Leukemia\* \(2006\); 20: 322-328.](#)
4. [Small TN, et al. Intravenous busulfan and melphalan, tacrolimus, and short-course methotrexate followed by unmodified HLA-matched related or unrelated hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of advanced hematologic malignancies. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2007 Feb;13 \(2\): 235-44.](#)
5. [Bartelink IH, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2008 Jan;14 \(1\): 88-98.](#)
6. [Michallet M, et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. \*Exp Hematol.\* 2008 May; 36 \(5\):535-44](#)
7. [Blaise D, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, oral busulfan, and thymoglobulin allows long-term disease control and low transplant-related mortality in patients with haematological malignancies. \*Exp Hematol.\* 2010;38\(12\):1241-50.](#)
8. [Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Park CJ, Chi HS, Lee MS, Lee JS, Kim WK, Lee KH. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. \*Ann Hematol.\* 2005 May;84\(5\):321-30.](#)
9. [Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, Blume K, Niland J, Palmer JM, Vaughan W, Fernandez H, Champlin R, Forman S, Andersson BS. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease \(HVOD\), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2002;8\(9\):493-500. Wall DA, Chan KW, Nieder M. et al.: Phase II trial of Intravenous busulfan \(Busulfex®\) with Cyclophosphamide in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation \(HCT\) : pharmacokinetics, toxicity & efficacy. \(A pediatric Blod & Marrow Transplant consurtium study\). \*Blood\*, 2000; 96 : 480.](#)

10. [Tran H, Madden T, Petropoulos D et al. : Individualizing high-dose oral busulfan : prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. Bone Marrow transplant ; 2000 ; 26 : 463-70](#)
11. [Ming-Yang Lee, Tzeon-Jye Chiou, Li-Yuan Bai et al.: Intravenous Busulfan as preparative regimen in pediatric patients receiving hematopoietic Stem Cell transplantation: The preliminary experience in Taiwan. J. Chin Med Assoc 2004 ; 67 : 117-122](#)
12. [Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplants \(RIC-HSCT\) and panel consensus. Bone Marrow Transplant \(2004\); 33, 691-696.](#)
13. [Gratwloh A., Baldomero O H., Schmid O., et al. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation \(HSCT\) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. Bone Marrow Transplant \(2005\); 36, 575-590.](#)
14. [Mothy M., Bay J.O., Faucher C., et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. Blood \(2003\); 102: 470-476.](#)
15. [Aoudjhane M., Labopin M., Gorin N.C., et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party \(ALWP\) of the European group for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\). Leukemia \(2005\); 19: 2304-2312.](#)

## ▶ CAELYX® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE

Nom commercial	CAELYX®
Dénomination commune internationale	<b>DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SCHERING PLOUGH
Présentation	2 mg/ml, fl. 10 ml et 25 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ DEPOCYTE® - CYTARABINE

Nom commercial	DEPOCYTE®
Dénomination commune internationale	<b>CYTARABINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MUNDI PHARMA
Présentation	50 mg sol. Inj. fl. 5 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ EVOLTRA® - CLOFARABINE

Nom commercial	EVOLTRA®
Dénomination commune internationale	<b>CLOFARABINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GENZYME S.A.S.
Présentation	Sol inj. à diluer 1 mg/ml, fl 20 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la Leucémie Aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'étude incluant des patients de moins de 21 ans au moment du diagnostic initial.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ LEUSTATINE® - CLADRIBINE

Nom commercial	LEUSTATINE
Dénomination commune internationale	<b>CLADRIBINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	10 mg / 10 ml sol. Inj.
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ LEVACT® - BENDAMUSTINE

Nom commercial	LEVACT®
Dénomination commune internationale	<b>BENDAMUSTINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MUNDIPHARMA SAS
Présentation	2,5 mg/ ml, poudre pour sol à diluer pour perf Inj. 25 mg de poudre pour fl. 26 ml et 100mg de poudre pour fl. 100 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.
- Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ LITAK® - CLADRIBINE

Nom commercial	LITAK®
Dénomination commune internationale	<b>CLADRIBINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LIPOMED GmnH
Présentation	2 mg/ ml sol. Inj. fl. 5 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB

Nom commercial	MABCAMPATH®
Dénomination commune internationale	<b>ALEMTUZUMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GENZYME S.A.S.
Présentation	30 mg/ml sol à diluer pour perf
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ MABTHERA® - RITUXIMAB

Nom commercial	MABTHERA®
Dénomination commune internationale	<b>RITUXIMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	100 mg fl. 10 ml et 500 mg fl. 50 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

#### ▪ Lymphome non hodgkinien

En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

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.

En association à une chimiothérapie "CHOP"(cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+.

#### ▪ Leucémie lymphoïde chronique

MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera®, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera® en association à une chimiothérapie.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2<sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

**Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2<sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP**

Dans une étude de phase III randomisée [2] portant sur 225 patients, l'addition de rituximab à une association dexaméthasone, aracytine et cisplatine augmente le taux de réponse de 54% à 75% ( $p=0.01$ ). La survie sans progression à 2 ans est également améliorée par l'addition de rituximab ( $p<0.002$ ).

De plus, une étude de phase III randomisée portant sur 396 patients présentée à l'ASCO en 2009 et publiée en 2010 [1] compare l'association R-ICE vs R-DHAP. Le taux de réponse est de 63.5% et de 62.8% dans le bras R-ICE et R-DHAP, respectivement. La survie globale est de 47% et 51%, respectivement.

Cette situation est donc temporairement acceptable

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
Gisselbrecht 2010 [1]	Phase III randomisée Etude CORAL Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ en rechute En association R-ICE (n=202) vs. R-DHAP (n=194) Répondeur reçoit BEAM + autoCSH transplantation N= 396	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> R-ICE : Ifosfamide Etoposide Carboplatine R-DHAP : Dexaméthasone Aracytine Cisplatine	Réponse globale	63%		
			Réponse complète	38%		
				R-ICE	R-DHAP	p
			Taux de réponse	63.5% IC [56-70%]	62.8% IC [55-69%]	ns
			SAE	90	120	
			Survie sans événement à 3 ans	26%	35%	0.6
			Survie globale	47%	51%	0.5
Vellenga 2008 [2]	Phase III randomisée Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ En 2 <sup>ème</sup> ligne R-DHAP (n=113) vs. DHAP (n=112) N= 225	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> DHAP : Dexaméthasone Aracytine Cisplatine		R-DHAP	DHAP	p
			Réponse complète	75%	54%	0.01
			Survie sans échec	50%	24%	<0.01
			Survie sans progression à 2 ans	52%	31%	<0.002
Survie globale	59%	52%	0.15			

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28\(27\):4184-90.](#)
2. [Vellenga E, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. Blood. 2008 Jan 15;111\(2\):537-43.](#)

## ▶ NIPENT® - PENTOSTATINE

Nom commercial	NIPENT®
Dénomination commune internationale	<b>PENTOSTATINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	HOSPIRA
Présentation	10 mg fl. Inj.
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- La pentostatine est indiquée en monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ REVLIMID® - LENALIDOMIDE

Nom commercial	REVLIMID®
Dénomination commune internationale	<b>LENALIDOMIDE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CELGENE
Présentation	Gélules 5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 25 mg
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ► TORISEL® - TEMSIROLIMUS

Nom commercial	TORISEL®
Dénomination commune internationale	<b>TEMSIROLIMUS</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	30 mg/ml, Solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Torisel® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE

Nom commercial	TRISENOX®
Dénomination commune internationale	<b>ARSENIC TRIOXYDE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CEPHALON EUROPE
Présentation	Solution à diluer pour perf 1mg/ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Trisenox® est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes en rechute/période réfractaire de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). Les antécédents de traitement doivent avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie. Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique à Trisenox® n'a pas été examiné.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ VELCADE® - BORTEZOMIB

Nom commercial	VELCADE®
Dénomination commune internationale	<b>BORTEZOMIB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	3,5 mg poudre pour sol inj.
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Velcade est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Velcade est indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ VIDAZA® - AZACITIDINE

Nom commercial	VIDAZA®
Dénomination commune internationale	<b>AZACITIDINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CELGENE
Présentation	Poudre pour suspension injectable 25 mg/ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Vidaza® est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant :
  - un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS),
  - une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
  - une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ ZAVEDOS INJECTABLE® - IDARUBICINE

Nom commercial	ZAVEDOS® Injectable
Dénomination commune internationale	<b>IDARUBICINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Lyophilisat pour sol inj 5 mg ; 10 mg
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Leucémies aiguës myéloblastiques.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ ZAVEDOS ORALE® - IDARUBICINE

Nom commercial	ZAVEDOS® ORALE
Dénomination commune internationale	<b>IDARUBICINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Gélules 5 mg ; 10 mg ; 25 mg
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :
  - chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées,
  - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ ZEVALIN® - IBRITUMOMAB TIUXETAN

Nom commercial	ZEVALIN®
Dénomination commune internationale	<b>IBRITUMOMAB TIUXETAN</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	BAYER SCHERING PHARMA
Présentation	Trousse prep radioph 1,6 mg/ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité antérieurement. Les bénéfices de Zevalin suite à l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie n'ont pas été démontrés.
- Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par rituximab.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

# ANNEXE

SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS  
L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

ETAT DES DONNEES DISPONIBLES AU [03/02/2011]

**Lymphome non hodgkinien et hogkinien chez des patients ayant déjà reçu des anthracyclines**

Dans une étude de phase II [1], on observe un taux de réponse complète de 52% chez des patients âgés de plus de 70 ans atteints d'un lymphome non hodgkinien et recevant une association doxorubicine liposomale pegylée et CHOP. Aucune toxicité de grade 3-4 a été relevée.

Une autre association de type doxorubicine/CHOP/rituximab [3] permet d'obtenir une réponse complète de 59% chez des patients non précédemment traités. La survie globale à 2 ans s'élève à 68.5%. On observe des toxicités hématologiques de grade 3-4 avec 86% de neutropénie et 3% de thrombocytopenie.

En monothérapie, dans une phase II portant sur 32 patients [2], le taux de réponse complète s'élève à 10%. Le temps jusqu'à progression est de 5.6 mois et la durée de réponse médiane observée de 11 mois. Il y a une toxicité hématologique avec 25% de neutropénie.

La doxorubicine liposomale pegylée est également utilisée en association dans la maladie de Hodgkin dans une étude de phase II [4] portant sur 91 patients en rechute. Le taux de réponse complète est de 19%.

Ces données non comparatives ne sont pas suffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de ces utilisations.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Tsavaris 2002 [1]	Phase II Lymphome non hodgkinien agressif En association Patients > 70 ans N= 25	Doxorubicine liposomale pegylée + CHOP		Réponse complète	52%
				Réponse partielle	48%
				Durée de réponse	12 mois
				Temps jusqu'à progression médian	26 mois
				Survie globale médiane	32 mois
				Toxicité grade 3-4	Aucune
Di Bella 2003 [2]	Phase II Lymphome non hodgkinien de bas grade déjà traité En monothérapie N= 32	Doxorubicine liposomale pegylée : 30 mg/m <sup>2</sup>		Réponse complète	10%
				Réponse partielle	21%
				Maladie stable	38%
				Maladie en progression	31%
				Durée de réponse médiane	11 mois
				Temps jusqu'à progression	5.6 mois
				Survie globale	29.6 mois
				Neutropénie	25%

Zaja 2006 [3]	Lymphome diffus à grandes cellules B non traité En association N= 30	Doxorubicine liposomale pegylée : 30 mg/m <sup>2</sup> + rituximab + CHOP	Taux de réponse globale	76%	
			Réponse complète	59%	
			Survie sans évènement à 2 ans	65.5%	
			Survie globale à 2 ans	68.5%	
			Neutropénie grade 3-4	86%	
			Thrombocytopénie grade 3-4	3%	
Bartlett 2007 [4]	Lymphome hodgkinien en rechute N= 91	Gemcitabine : 100 mg/m <sup>2</sup> Vinorelbine : 20 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicine liposomale pegylée : 15 mg/m <sup>2</sup>	Réponse globale	70%	
			Réponse complète	19%	
				Pas de transplant	Echec transplant
			Survie sans évènement à 4 ans	52%	10%
			Survie globale à 4 ans	70%	34%

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Tsavaris N, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive \(stages III/IV\) non-Hodgkin's lymphoma. Anticancer Res. 2002;22\(3\):1845-8.](#)
2. [Di Bella NJ, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as single agent treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II multicenter study. Clin Lymphoma. 2003;3\(4\):235-40.](#)
3. [Zaja F, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006; 47\(10\):2174-80.](#)
4. [Bartlett NL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin \(GVD\), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007;18\(6\):1071-9.](#)

**Leucémie aiguë myéloïde chez des patients âgés non traités en monothérapie ou en association à la cytarabine**

Dans une étude combinant les résultats de deux études de phases II [1], la clofarabine en monothérapie apporte une réponse complète chez 48% des patients âgés atteints d'une leucémie aiguë myéloïde en 1<sup>ère</sup> ligne et inéligibles à une chimiothérapie.

Dans une autre étude de phase II [2] chez 112 patients âgés en 1<sup>ère</sup> ligne et en monothérapie, le taux de réponse complète est de 38% et la survie globale médiane de 41 semaines.

Enfin dans un essai randomisé [3] comparant la clofarabine à l'association clofarabine/cytarabine chez des patients âgés en 1<sup>ère</sup> ligne, le taux de réponse complète et la survie sans événements sont significativement augmentés pour l'association, 63% vs. 31% (p= 0.025) et 7.1 mois vs. 1.7 mois (p= 0.04), respectivement. On n'observe pas de différence significative en termes de mortalité et de survie globale.

Il convient de disposer de données supplémentaires afin de conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Burnett 2010 [1]	Deux phases II Leucémie aiguë myéloïde chez patients âgés non traités et inéligibles à une chimiothérapie intensive N= 106 Age médian : 71 ans	Clofarabine en monothérapie 30 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 j		Réponse complète	48%
				Décès à 30 jours	18%

Kantarjian 2010 [2]	Phase II Leucémie aiguë myéloïde chez patients âgés non traités et avec au moins un facteur prognostic non favorable Monothérapie N= 112 Age médian : 71 ans	Clofarabine induction : 30 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 j  Clofarabine consolidation : 20 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 j	Taux de réponse globale	46%		
			Réponse complète	38%		
			Taux de réponse globale ≥ 70ans	39%		
			Taux de réponse globale ECOG statut 2	32%		
			Taux de réponse globale antécédent hématologique	51%		
			Taux de réponse globale caryotype intermédiaire	54%		
			Taux de réponse globale caryotype non favorable	42%		
			Taux de réponse globale 1 facteur de risque	48%		
			Taux de réponse globale 2 facteurs de risque	51%		
			Taux de réponse globale 3 facteurs de risque	38%		
			Survie sans maladie médiane	37 semaines		
			Durée de rémission médiane	56 semaines		
			Survie globale médiane	41 semaines		
			Mortalité à 30 jours	9.8%		
Faderl 2008 [3]	Essai randomisé Clofarabine vs. Clofarabine + Cytarabine Leucémie aiguë myéloïde chez patients âgés non traités N=70 dont 16 patients en monothérapie et 54 patients en association Age médian : 71 ans	Clofarabine : 30 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 j  Cytarabine : 20 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 14 j		Clofa	Clofa + Cyta	p
			Réponse complète	56%		
			Réponse complète	31%	63%	0.025
			Mortalité	31%	19%	0.276
			Survie médiane sans évènements	1.7 mois	7.1 mois	0.04
			Survie globale médiane	5.8 mois	11.4 mois	0.1
Faderl 2006 [4]	Phase II Leucémie aiguë myéloïde chez patients âgés non traités En association N= 60	Clofarabine : 40 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5j  Cytarabine : 1 g/m <sup>2</sup> /j en perfusion continue pendant 5j	Taux de réponse globale	60%		
			Réponse complète	52%		
			Décès	7%		

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Burnett AK, et al. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28(14):2389-95.
2. Kantarjian HM, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavourable prognostic factors. J Clin Oncol. 2010;28(4):549-55.
3. Faderl S, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2008;112(5):1638-45.
4. Faderl S, et al. Clofarabine and cytarabine combination as induction therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients 50 years of age or older. Blood. 2006; 108(1):45-51.

### Lymphomes non Hodgkiniens indolents en rechute ou réfractaire

Dans les lymphomes B indolents, la cladribine a été utilisée seule ou en association avec un alkylant ou le rituximab [1 à 9]. Les références portent sur des échantillons faibles avec des schémas thérapeutiques et des associations variables.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Robak 2004 [1]	Combinaison rituximab + cladribine N=26	0.12mg/kg J2-J6 Toutes les 4 semaines	Suivi médian : 10 mois	Réponse complète	15.4%
				Réponse partielle	53.8%
				Réponse globale	69.2%
				Survie sans échec	6.5 mois
				Neutropénie sévère	11.5%
				Anémie	19.2%
				Thrombocytopénie	7.7%
Ogura 2004 [2]	Phase II N=45 Cladribine	0.09mg/kg/j 7 jours Toutes les 4 semaines		Réponse complète	14%
				Réponse globale	58.1%
				Temps de progression sans maladie à 2 ans	30%
				Neutropénie grade III/IV	53.3%
				Thrombocytopénie grade III/IV	37.8%
				Infection	5 pts
				Décès	2décès liés au traitement
				Syndrome myélodysplasique	4 pts
Nakashima 2004 [3]	Cladribine N=8	0.09mg/kg/j 7 jours		Réponse globale	85.7%
Rummel 2002 [4]	Multicentrique Association Cladribine + Mitoxantrone 1° ligne (N=42) et rechute (N=20) N=62	5mg/m <sup>2</sup> /j 3 jours Toutes les 4 semaines		Réponse globale	90%
				Réponse complète	44%
				Durée médiane de rémission	25 mois
				Survie globale à 48 mois	80%
				Neutropénie grade 3	23%
				Neutropénie grade 4	50%
Thrombocytopénie grade 3-4	8%				

Tondini 2000 [5]	Phase II Randomisée Cladribine (CdA) vs. Fludarabine (Flu) N=60	0.14mg/kg/j 5 jours Toutes les 4 semaines			Flu	CdA	
				Réponse globale	68%	72%	
				Réponse complète	48%	38%	
				Survie sans progression à 3 ans	58%	52%	
				Neutropénie grade 3-4	50%	66%	
				Thrombocytopénie grade 3-4	4%	22%	
Anémie grade 3-4		5 patients					
Tobinai 2009 [6]	Phase I/II Lymphome B indolent en rechute Monothérapie N= 34 dont 18 évaluables	Cladribine : 0.09 mg/kg/j ou 0.12 mg/kg/j	296 jours	Réponse globale	50%		
				Réponse complète	11%		
				Temps de progression médian	382 jours		
Inwards 2008 [7]	Lymphome du manteau non prétraité en rechute ou réfractaire Monothérapie ou en association au rituximab N= 80	Cladribine : 5 mg/m <sup>2</sup> J1 à J5 toutes les 4 semaines (2 à 6 cycles) Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>			Cladribine	Cla+ R	
					Non traité (n=2 6)	Rec hute (n=2 5)	(n=2 9)
				Réponse globale	81%	46%	66%
				Réponse complète	42%	21%	52%
				Survie sans progression	13.6 mois	5.4 mois	Non attei nte à 21.5 mois
Survie à 2 ans	81%	36%					
Robak 2006 [8]	Phase II LLC-B : 33 pts Lymphome non hodgkinien : 12 pts Lymphome du manteau : 9 pts Patients lourdement prétraités En rechute ou réfractaire En association Rituximab + Cladribine (RC, n= 31) Rituximab + Cladribine + Cyclophosphami de (RCC, n= 23) N= 54	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>  Cladribine : 0.12 mg/kg  Cycliphosphami de : 250 mg/m <sup>2</sup>	17.5 mois		RC	RCC	p
				Réponse complète	13%	9%	0.693
				Réponse partielle	58%	65%	0.794
				Réponse globale	71%	74%	0.924
				Survie globale médiane	13 mois	8 mois	0.722
				Neutropénie grade III-IV	6%	17%	0.261
				Anémie grade III-IV	6%	9%	0.772
				Thrombocytopénie grade III-IV	0%	17%	0.026
				Infection grade III-IV	22%	17%	0.702
Décès liés au traitement	0%	4%	0.251				

Nagai 2011 [9]	Phase II Lymphome non hodgkinien indolent en rechute ou réfractaire En association N= 20 (lymphome folliculaire 16 ; MALT 2 ; lymphome B zone marginale 1 ; lymphome lymphoplasmacyt ic 1)	Cladribine Rituximab	Médian 27 mois	Taux de réponse globale	90%
				Réponse complète	70%
				Survie sans progression médiane	22.4 mois
				Survie sans progression à 2 ans	52.6%
				Survie globale à 2 ans	89.5%
				Neutropénie grade 3-4	74%
				Thrombocytopénie grade 3-4	11%

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M. Leuk Lymphoma. Rituximab followed by cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. \*Leuk Lymphoma\*. 2004 May ; 45 \(5\) : 937-44.](#)
2. [Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Chou T, Kas Miura I, Murayama T, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K, Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. \*Int J Hematol\*. 2004 Oct; 80\(3\): 267-77.](#)
3. [Nakashima Y, Shimada T, Yamada Y, Choi I, Yufu Y, Uike N. Cladribine monotherapy for patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. \*Rinsho Ketsueki\*. 2004 Jul ; 45 \(7\) : 568-70.](#)
4. [Rummel MJ, Chow KU, Karakas T, Jager E, Mezger J, von Grunhagen U, Schalk KP, Burkhard O, Hansmann ML, Ritzel H, Bergmann L, Hoelzer D, Mitrou PS. Reduced-dose cladribine \(2-CdA\) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. \*Eur J Cancer\*. 2002 Sep; 38 \(13\) : 1739-46.](#)
5. [Tondini C, Balzarotti M, Rampinelli I, Valagussa P, Luoni M, De Paoli A, Santoro A, Bonadonna G. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma : a phase II randomized study. \*Ann Oncol\*. 2000 Feb ; 11 \(2\) : 231-3.](#)
6. [Tobinai K, et al. Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. \*Cancer Sci\*. 2009 Jul;100\(7\):1344-50.](#)
7. [Inwards DJ, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine \(2-CdA\) alone \(95-80-53\) or 2-CdA and rituximab \(N0189\) in the North Central Cancer Treatment Group. \*Cancer\*. 2008 Jul1;113\(1\):108-16.](#)
8. [Robak T, Smolewski P, Cebula B, Szmigielska-Kaplon A, Chojnowski K, Blonski JZ. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. \*Cancer\* 2006;107\(7\):1542-50.](#)
9. [Nagai H, et al. Cladribine combined with rituximab \(R-2-CdA\) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. \*Eur J Haematol\*. 2011;86\(2\):117-123.](#)

### Leucémie lymphoïde chronique en rechute en association au rituximab

Dans un abstract présenté à l'ASH en 2008, l'utilisation de la bendamustine en association au rituximab dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire apporte un taux de réponse complète de 14.5%. On observe des toxicités hématologiques de grade 3-4 avec 11.9% de leucopénie, 9.1% de thrombocytopénie, 6.1% d'anémie, et des toxicités non hématologiques avec 4.9% d'infection.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Fischer 2008  Abstract ASH 2008  [1]	Phase II Leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire En association N= 81	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> (1 <sup>er</sup> cycle) puis 500 mg/m <sup>2</sup>  Bendamustine : 70 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2 Tous les 28 jours		Taux de réponse globale	77.4%
				Réponse complète	14.5%
				Réponse partielle	62.9%
				Maladie stable	17.7%
				Maladie en progression	4.8%
				Anémie grade 3-4	6.1%
				Leucopénie grade 3-4	11.9%
				Thrombocytopénie grade 3-4	9.1%
Infections grade 3	4.9%				

### Lymphome non hodgkinien indolent en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute en association au rituximab

Les résultats d'une étude de phase III randomisée [2] comparant l'association bendamustine/rituximab à l'association rituximab/CHOP ont été présentés dans un abstract lors de l'ASH 2009. Le taux de réponse globale n'est pas significativement amélioré pour le bras bendamustine/rituximab. On observe une réponse complète significativement supérieure 40.1% versus 30.8%, respectivement. La survie sans progression médiane et la survie sans événement médiane sont également significativement améliorées. Enfin les toxicités hématologiques et non hématologiques sont inférieures dans le bras bendamustine/rituximab.

Dans une étude de phase II [3], chez des patients en rechute, l'association bendamustine/rituximab apporte une réponse complète de 41%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					BR	R-CHOP	p
Rummel ASH 2009 Abstract  [2]	Phase III Randomisée Bendamustine + Rituximab (n= 260) vs. R-CHOP (n= 253) Lymphome indolent , lymphome folliculaire et lymphome du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne N =513	Bendamustine : 90 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2 Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Tous les 28 jours		Taux de réponse globale	93.8%	93.5%	ns
				Réponse complète	40.1%	30.8%	0.0323
				Survie sans progression médiane	54.8 mois	34.8 mois	0.0002
				Survie sans événement médiane	54 mois	31 mois	0.0002
				Temps jusqu'à prochain traitement médian	Non atteint	40.7 mois	0.0002
				Décès	34 pts	33 pts	
				Evènement secondaire grave	49	74	
				Neutropénie grade 3-4	10.7%	46.5%	< 0.0001
				Leucopénie grade 3-4	12.1%	38.2%	< 0.0001
				Alopécie	15%	62%	
				Neuropathie périphérique	18 pts	73 pts	< 0.0001
				Robinson 2008  [3]	Phase II Lymphome indolent ou du manteau en rechute En association N= 60	Bendamustine : 90 mg/m <sup>2</sup> J2 et J3  Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Tous les 28 jours	
Réponse complète	41%						
Réponse partielle	38%						
Réponse complète non confirmée	14%						
Durée médiane de réponse	21 mois						
Survie sans progression médiane	23 mois						
Neutropénie grade 3-4	36%						
Thrombocytopénie grade 3-4	9%						

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fischer K, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a multicenter phase II trial of the German CLL study group. ASH 2008, abstract 330.
2. Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphoma, Germany). ASH 2009, abstract 405.
3. Robinson K, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-79.

### Lymphomes non Hodgkiniens indolents en rechute ou réfractaire

Dans les lymphomes B indolents, la cladribine a été utilisée seule ou en association avec un alkylant ou le rituximab [1 à 8]. Les références portent sur des échantillons faibles avec des schémas thérapeutiques et des associations variables.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Robak 2004 [1]	Combinaison rituximab + cladribine N=26	0.12mg/kg J2-J6 Toutes les 4 semaines	Suivi médian : 10 mois	Réponse complète	15.4%
				Réponse partielle	53.8%
				Réponse globale	69.2%
				Survie sans échec	6.5 mois
				Neutropénie sévère	11.5%
				Anémie	19.2%
				Thrombocytopénie	7.7%
Ogura 2004 [2]	Phase II N=45 Cladribine	0.09mg/kg/j 7 jours Toutes les 4 semaines		Réponse complète	14%
				Réponse globale	58.1%
				Temps de progression sans maladie à 2 ans	30%
				Neutropénie grade III/IV	53.3%
				Thrombocytopénie grade III/IV	37.8%
				Infection	5 pts
				Décès	2 décès liés au traitement
Nakashima 2004 [3]	Cladribine N=8	0.09mg/kg/j 7 jours		Réponse globale	85.7%
Rummel 2002 [4]	Multicentrique Association Cladribine + Mitoxantrone 1° ligne (N=42) et rechute (N=20) N=62	5mg/m <sup>2</sup> /j 3 jours Toutes les 4 semaines		Réponse globale	90%
				Réponse complète	44%
				Durée médiane de rémission	25 mois
				Survie globale à 48 mois	80%
				Neutropénie grade 3	23%
				Neutropénie grade 4	50%
Thrombocytopénie grade 3-4	8%				

Tondini 2000 [5]	Phase II Randomisée Cladribine (CdA) vs. Fludarabine (Flu) N=60	0.14mg/kg/j 5 jours Toutes les 4 semaines			Flu	CdA	
				Réponse globale	68%	72%	
				Réponse complète	48%	38%	
				Survie sans progression à 3 ans	58%	52%	
				Neutropénie grade 3-4	50%	66%	
				Thrombocytopénie grade 3-4	4%	22%	
Anémie grade 3-4		5 patients					
Tobinai 2009 [6]	Phase I/II Lymphome B indolent en rechute Monothérapie N= 34 dont 18 évaluables	Cladribine : 0.09 mg/kg/j ou 0.12 mg/kg/j	296 jours	Réponse globale	50%		
				Réponse complète	11%		
				Temps de progression médian	382 jours		
Inwards 2008 [7]	Lymphome du manteau non prétraité en rechute ou réfractaire Monothérapie ou en association au rituximab N= 80	Cladribine : 5 mg/m <sup>2</sup> J1 à J5 toutes les 4 semaines (2 à 6 cycles) Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>			Cladribine	Cla+ R	
					Non traité (n=26)	Rec hute (n=25)	(n=29)
				Réponse globale	81%	46%	66%
				Réponse complète	42%	21%	52%
				Survie sans progression	13.6 mois	5.4 mois	Non atteinte à 21.5 mois
Survie à 2 ans	81%	36%					
Robak 2006 [8]	Phase II LLC-B : 33 pts Lymphome non hodgkinien : 12 pts Lymphome du manteau : 9 pts Patients lourdement prétraités En rechute ou réfractaire En association Rituximab + Cladribine (RC, n= 31) Rituximab + Cladribine + Cyclophosphamide (RCC, n= 23) N= 54	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>  Cladribine : 0.12 mg/kg  Cycliphosphamide : 250 mg/m <sup>2</sup>	17.5 mois		RC	RCC	p
				Réponse complète	13%	9%	0.693
				Réponse partielle	58%	65%	0.794
				Réponse globale	71%	74%	0.924
				Survie globale médiane	13 mois	8 mois	0.722
				Neutropénie grade III-IV	6%	17%	0.261
				Anémie grade III-IV	6%	9%	0.772
				Thrombocytopénie grade III-IV	0%	17%	0.026
				Infection grade III-IV	22%	17%	0.702
Décès liés au traitement	0%	4%	0.251				

## Mastocytose systémique

La cladribine a été étudiée dans des séries de cas reportés par Pardanani en 2004, dans une étude pilote portant sur 10 patients [9] et dans étude rétrospective datant de 2009 [10] portant sur 108 patients.

Cette étude compare l'interferon alpha avec ou sans prednisone (40 patients), l'hydroxyurée (26 patients), l'imatinib (22 patients) et la cladribine (22 patients). Le taux de réponse globale est de 53%, 19%, 18% et 55%, respectivement. Le taux de réponse majeure est de 18%, 0%, 9% et 37%, respectivement.

La cladribine a une activité supérieure aux autres traitements dans les mastocytoses systémiques avec une toxicité limitée. Cependant, l'activité de ces 4 agents n'a pas été clairement établie du fait de la rareté de cette pathologie et des publications portant uniquement sur des études cas-témoins ou de petites séries de patients.

Dans une autre étude portant sur 10 patients [11], tous les patients ont une amélioration des signes et des symptômes liés à la maladie suite à l'administration de cladribine.

Il convient de disposer d'autres études pour confirmer ces résultats.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M. Leuk Lymphoma. Rituximab followed by cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. \*Leuk Lymphoma\*. 2004 May ; 45 \(5\) : 937-44.](#)
2. [Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Chou T, Kas Miura I, Murayama T, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K, Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. \*Int J Hematol\*. 2004 Oct; 80\(3\): 267-77.](#)
3. [Nakashima Y, Shimada T, Yamada Y, Choi I, Yufu Y, Uike N. Cladribine monotherapy for patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. \*Rinsho Ketsueki\*. 2004 Jul ; 45 \(7\) : 568-70.](#)
4. [Rummel MJ, Chow KU, Karakas T, Jager E, Mezger J, von Grunhagen U, Schalk KP, Burkhard O, Hansmann ML, Ritzel H, Bergmann L, Hoelzer D, Mitrou PS. Reduced-dose cladribine \(2-CdA\) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. \*Eur J Cancer\*. 2002 Sep ; 38 \(13\) : 1739-46.](#)
5. [Tondini C, Balzarotti M, Rampinelli I, Valagussa P, Luoni M, De Paoli A, Santoro A, Bonadonna G. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma : a phase II randomized study. \*Ann Oncol\*. 2000 Feb ; 11 \(2\) : 231-3.](#)
6. [Tobinai K, et al. Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. \*Cancer Sci\*. 2009 Jul;100\(7\):1344-50.](#)
7. [Inwards DJ, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine \(2-CDA\) alone \(95-80-53\) or 2-CDA and rituximab \(N0189\) in the North Central Cancer Treatment Group. \*Cancer\*. 2008 Jul1;113\(1\):108-16.](#)
8. [Robak T, Smolewski P, Cebula B, Szmigielska-Kaplon A, Chojnowski K, Blonski JZ. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. \*Cancer\* 2006;107\(7\):1542-50.](#)
9. [Hanneke C, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. \*Blood\*, 2003;102 \(13\):4270-76.](#)
10. [Lim K, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. \*American Journal of Hematology\*. 2009](#)
11. [Pardanani A, et al. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. \*Leukemia Research\* 2004;28:127-31.](#)
12. [Nieva J, et al. Cladribine activity in systemic mast cell disease: application of biochemistry in the modern era of molecular biology. \*Leukemia research Editorial\*. 2004;28:113-4.](#)

13. O Lortholary, et al. Efficacy and Safety of Cladribine in Adult Systemic Mastocytosis : A French Multicenter Study of 33 Patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 661
14. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. N Engl J Med 2001;344(4):307-9.
15. Pagano L, Valentini CG, Caira M, Rondoni M, Van Lint MT, Candoni A, et al. Advanced mast cell disease: an Italian Hematological Multicenter experience. Int J Hematol 2008;88(5):483-8.

### Leucémie Lymphoïde Chronique non prétraitée en consolidation

Un essai est en cours en France évaluant l'alemtuzumab en consolidation d'un traitement cytoréducteur par fludarabine. Le rapport bénéfice/risque reste à établir. L'utilisation d'alemtuzumab en consolidation dans la leucémie lymphoïde chronique non prétraitée après fludarabine/rituximab apporte un taux de réponse complète de 61%. La survie médiane sans progression chez les 58 patients ayant reçu de l'alemtuzumab est de 36 mois avec une survie sans progression à 2 ans de 72%.

Il convient de disposer d'autres études pour conclure quant au rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Fluda initial	Alem conso IV (n=39)	Alem conso SC (n=20)
Byrd 2009 [1]	Leucémie lymphoïde chronique non prétraitée Fludarabine puis alemtuzumab en consolidation si maladie stable (n=59) N= 85	Fludarabine : 25 mg/m <sup>2</sup> Alemtuzumab : 30 mg, 3 fois par semaine pendant 6 semaines en IV (n=39) ou SC (n=20)					
				Réponse complète	5%	27%	17%
				Réponse partielle	51%	nc	nc
				Réponse globale	55%	73%	69%
				Infection CMV	nc	15%	
				Décès	nc	1 pt	

Lin 2010  CALGB 10101 [2]	Leucémie lymphoïde chronique non prétraitée Fludarabine + Rituximab puis alemtuzumab en consolidation N= 102	Fludarabine : 25 mg/m <sup>2</sup> J1-5 Rituximab : - 50 mg/m <sup>2</sup> J1 - 325 mg/m <sup>2</sup> J3 - 375 mg/m <sup>2</sup> J5 Après le 1er cycle: 375 mg/m <sup>2</sup> J1  Après 6 cycles de FR, alemtuzumab sous cutané en consolidation - 3mg J1 - 10 mg J3 - 30mg J5 Puis 30 mg 3 fois par semaine pendant 5 semaines	Médian 36 mois		Après FR
				Taux de réponse globale	90%
				Réponse complète	29%
				Réponse partielle	61%
					Après alemtuzumab en consolidation
				Patients recevant alemtuzumab	58 patients
				Réponse complète chez patients en réponse partielle après FR	61% (28/46)
				Réponse globale en ITT	90%
				Réponse complète en ITT	57%
				Survie sans progression médiane	36 mois
				Survie sans progression à 2 ans	72%
				Survie globale à 2 ans	86%
Décès chez patients en RC après FR ayant reçu alemtuzumab	5 patients lié à infection				
Wendtner 2004 [3]	Phase III Randomisée Leucémie lymphoïde chronique chez patients répondeurs à fludarabine seule ou fludarabine + cyclophosphamide Suivi par alemtuzumab en consolidation vs. Observation N= 21	Alemtuzumab : 30 mg	Médian : 21.4 mois		11 patients reçoivent de l'alemtuzumab et 7 ont une infection sévère et le traitement est stoppé.

## Lymphome T périphérique en association

Il est démontré que l'association alemtuzumab-CHOP est une chimiothérapie envisageable dans le traitement des lymphomes T périphériques avec un taux de rémission complète satisfaisant. Cependant cette combinaison produit des effets secondaires sévères hématologiques (neutropénie) et infectieux (réactivation CMV).

Des études randomisées et comparatives sont nécessaires pour conclure sur le rapport bénéfique/risque de cette utilisation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
Gallamini 2007 [4]	Phase II Prospective Multicentrique En association avec CHOP 1 <sup>ère</sup> ligne N= 24	CHOP + alemtuzumab SC 3mg J-2 10mg J-1 30 mg J0 puis 30 mg par cycle tous les 28j	Réponse complète	71%	
			Réponse partielle	1 patient	
			Maladie stable	6 patients	
			Survie à 16 mois	14 patients	
			Décès à 16 mois	9 patients	
			Durée médiane de réponse globale	11 mois	
			Effets secondaires	Neutropénie de grade 4 ; réactivation CMV	
Kim 2007 [5]	Phase II Association avec CHOP 1 <sup>ère</sup> ligne N=20	CHOP + alemtuzumab IV 10mg J1 20mg J2 puis 30 mg toutes les 3 semaines	Réponse globale	80%	
			Réponse complète	65%	
			Réponse partielle	15%	
			Survie sans évènements à un an	43.3%	
			Neutropénie fébrile	55%	
			Réactivation CMV	25%	
			Décès lié au traitement	2 patients	
Weidmann 2010 [6]	Lymphome T périphérique nouvellement diagnostiqué (n= 27 patients) ou en rechute ou réfractaire (n= 11 patients) En association N= 38	Alemtuzumab Fludarabine Cyclophosphamide Doxorubicine	Taux de réponse globale	61%	
			Réponse complète	39%	
			Leucopénie grade 3-4	95%	
			Thrombocytopénie grade 3-4	58%	
			Réactivation CMV	12 patients	
			Patients atteints CMV	2 patients	
				Nouvellem ent diagnostiqu és	Rechute ou réfracta ire
			Taux de réponse globale	63%	NC
			Survie globale médiane	25.9 mois	6.1 mois
			Survie sans progression médiane	11.8 mois	NC
			Décès liés au traitement	6 patients	1 patient
Ravandi 2009 [7]	Phase II Lymphome T non prétraité (8 patients) et prétraité (16 patients) En association N=24	Alemtuzumab : 3mg J1 10mg J2 30 mg J 3 puis 30 mg 3 fois par semaine  Pentosatine : 4 mg/m <sup>2</sup> par semaines pendant 4 semaines puis toutes les 2 semaines	Taux de réponse globale	54%	
			Réponse complète	11 patients	
			Réponse partielle	2 patients	
			Durée de réponse médiane	19.5 mois	

## Lymphome T cutané

L'utilisation de l'alemtuzumab en monothérapie dans les lymphomes T cutanés de type mycosis fungoïdes et syndrome de Sezary est rapportée dans plusieurs études de phase II portant sur des échantillons d'environ 20 patients en rechute ou réfractaire. Les taux de réponse globale sont variables et compris entre 38% et 84%. Les réponses complètes observées sont de 47% ou 32%.

Il conviendrait de disposer de données supplémentaires pour conclure sur le rapport bénéfique/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Querfeld 2009 [8]	Lymphome T cutané lourdement prétraité (Mycosis Fungoïdes et Syndrome de Sezary) N= 19	Alemtuzumab : 3mg J1 10mg J3 30mg J5 puis 30 mg 3 fois par semaine pendant 12 semaines	Médian : 24 mois	Taux de réponse globale	84%
				Réponse complète	47%
				Réponse partielle	37%
				Survie globale médiane	41 mois
				Survie sans progression médiane	6 mois
Kennedy 2003 [9]	Phase II Lymphome T cutané en rechute ou réfractaire prétraité (Mycosis Fungoïdes et Syndrome de Sezary)  N= 8	Alemtuzumab : 3mg J1 10mg J3 30mg J5 puis 30 mg 3 fois par semaine pendant 12 semaines		Taux de réponse globale	38%
				Réponse partielle	3 patients
				Maladie stable	2 patients
				Maladie en progression	3 patients
				Durée de réponse	Moins de 3 mois
				Temps jusqu'à progression	Moins de 4 mois
Lundin 2003 [10]	Phase II Lymphome T cutané avancé (Mycosis Fungoïdes et Syndrome de Sezary) N= 22	Alemtuzumab 3mg J1 10mg J3 30mg J5 puis 30 mg 3 fois par semaine pendant 12 semaines		Taux de réponse globale	55%
				Réponse complète	32%
				Réponse partielle	23%
				Temps médian jusqu'à échec de traitement	12 mois
				CMV réactivation	4 patients

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Byrd JC, et al. Fludarabine followed by alemtuzumab consolidation for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: final report of Cancer and Leukemia Group B study 19901. *Leuk Lymphoma*. 2009 Oct;50(10):1589-96.
2. Lin TS, et al. Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia : final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4500-6.
3. Wendtner CM, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first-remission experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia*. 2004;18(6):1093-101.
4. Gallamini A, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of GITIL prospective multicenter trial. *Blood*. 2007 Oct. Volume 110, number 7: 2316-23

5. Kim JG, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Jun; 60 (1):129-34
6. Weidmann E, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(3):447-55.
7. Ravandi F, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5424-30.
8. Querfeld C, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive cancer center. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(12):1969-76.
9. Kennedy GA, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol*. 2003;71(4):250-6.
10. Lundin J, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*. 2003;101(11):4267-72.
11. Lozanski G, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukaemia with p53 mutations and deletions. Blood. 2004 May 1;103(9): 3278-81
12. M, Lin T, Hackbarth ML, Proffitt JH, Lucas D, Grever MR, Byrd JC. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood. 2004 May 1;103(9):3278-81.
13. Zinzani PL, Alinari L, Tani M and al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica. 2005 May ; 90 (5) : 702-3.
14. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. Haematologica. 2005 Oct;90(10):1435-6. Review.

### Lymphome folliculaire en 1° ligne et en monothérapie

Dans trois études de phases II avec 50, 78 et 39 patients [1 à 3], tous les auteurs concluent à l'activité importante du rituximab dans cette situation, avec un bon profil de tolérance (taux de réponse allant de 52 à 73%, durée de réponse de 18 à 24 mois, 20% des patients en rémission complète persistante à 5 ans). Le standard habituel dans cette situation est l'abstention thérapeutique et la surveillance jusqu'à une progression de la maladie. Il n'y a pas d'essai randomisé en cours actif dans cette indication en France.

Il convient de disposer de données supplémentaires pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Hainsworth 2000 [1]	N= 39	375 mg/m <sup>2</sup> 4 semaines		Réponse globale	64%
				Réponse complète	15%
				Effets secondaires	Toxicité de grade 3-4 liée à la perfusion : 1 patient
Colombat 2001 [2]	N=50 1° ligne	375 mg/m <sup>2</sup> 4 semaines		Taux de réponse à 1 mois	73%
				Réponse complète	13 patients
				Réponse partielle	23 patients
				Maladie stable	10 patients
Ghielmini 2000 [3]	N=78	375 mg/m <sup>2</sup> 4 semaines		Réponse à 12 semaines	52%
				Effets secondaires	Fièvre grade 1-2 Asthénie modérée 4 décès 1 Infarctus du myocarde 1 agranulocytose

### Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie

Plusieurs études de phase II montrent l'efficacité de cette molécule (environ 30% de réponse) dans cette indication [4-5]. Ce ratio efficacité/toxicité peut représenter une option dans une situation qui est une impasse thérapeutique. Cependant des études plus larges sont nécessaires pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette utilisation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Coiffier 1998 [4]	Phase II Prospective Randomisée N=54 Groupe A (N=28) vs. Groupe B (N=26)	Groupe A : rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> Groupe B : rituximab 375mg/m <sup>2</sup> suivi de 500mg/m <sup>2</sup>	Traitement	Pas de différence significative
			Réponse complète	9%
			Réponse partielle	22%
			Réponse globale	31%
			Temps de progression	246 jours

Foran 2000 [5]	Phase II Multicentrique N=131 MCL non prétraité N=34 MCL prétraité N=40	Rituximab : 375mg/m <sup>2</sup>	Réponse globale	30%
			Réponse globale MCL non prétraité	38%
			Réponse globale MCL prétraité	37%
			Réponse complète MCL	10 patients
			Durée de réponse	1.2 ans
			Effets secondaires	31 épisodes d'infection 10 arythmies cardiaques Effets ophtalmologiques : 9

### Lymphome à cellules du manteau en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP

En association avec le protocole CHOP, une étude de phase II (n=40) et de phase III (n=122) sont publiées [7-8]. Les deux études concluent à une bonne efficacité lors de l'induction des patients non prétraités pour l'obtention d'une réponse dans 94-96% des cas (rémission complète dans 34-48%). L'étude randomisée montre un bénéfice en termes de survie sans échec mais ne retrouve pas de bénéfice en terme de survie sans progression et n'a pas la puissance requise pour montrer ou non un avantage en survie.

En association avec le protocole alternant R-Hyper-CVAD et R-Metho(HD)-araC, une étude [6] de phase II (n=97) montre 97% de réponse dont 87% de réponse complète. La toxicité de ce traitement doit réserver son utilisation aux lymphomes à cellules du manteau agressifs chez des patients âgés de moins de 65 ans (FFS > 3 ans). Cependant, il convient de disposer de données supplémentaires pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Fayad 2007 [6]	N= 97 Hyper CVAD			Réponse globale	97%	
				Réponse complète	87%	
				Survie sans échec à 5 ans	48%	
				Survie globale à 5 ans	65%	
Howard 2002 [7]	Phase II N=40 Rituximab - CHOP			Réponse complète	48%	
				Réponse partielle	48%	
				Survie sans progression	16.6 mois	
Lenz 2005 [8]	Phase III Prospective Comparative Randomisée N= 122 R-CHOP (N=62) vs. CHOP (N=60)			Traitement	R- CHOP	CHO P
				Réponse globale	94%	75%
				Réponse complète	34%	7%
				Temps échec de traitement	21 mois	14 mois
				Survie sans progression	Pas de différence significative	
				Effets secondaires	Pas de différence	

Dreyling 2005 [9]	Randomisée Comparative N=122 Transplantation de cellule souche autologue (N=62) vs. Interphéron alpha (N=60)	ASCT vs. IFN alpha Après CHOP		Traitement	ASCT	IFN alpha
				Survie sans progression	39 mois	12 moi s
				Survie globale à 3 ans	83%	77%
Romaguera 2006 [10]	Phase II Prospective N=97	Alternance entre R- hyperCVAD et R- Methotrexate- Cytarabine Tous les 21 jours	40 mois	Réponse globale	97%	
				Réponse complète	87%	
				FFS à 3 ans	64%	
				Survie globale à 3 ans	82%	
				Effets secondaires	Mortalité liée au traitement : 8% Myélodysplasie : 4 patients	
Van't Veer 2009 [11]	Phase II  Lymphome du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne En association (R- CHOP) suivi de BEAM et autoCSH transplantation chez les répondeurs (62) N= 87			Réponse globale	70%	
				Réponse complète	64%	
				Réponse partielle	6%	
						Après BEAM
				Survie sans échec	36 +/- 7%	46 +/- 9%
				Survie globale à 4 ans	66 +/- 6%	79 +/- 7%
Geisler 2008 [12]	Phase II Lymphome du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne En association R- CHOP / R + haute dose cytarabine Répondeur reçoit BEAM ou BEAC + autoCSH transplantation			Réponse globale	96%	
				Réponse complète	54%	
				Survie à 6 ans	70%	
				Survie sans événements	56%	
				Survie sans progression	66%	
				Mortalité sans rechute	5%	

### Lymphome du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne

Dans une étude de phase II [13] avec 10 ans de suivi, l'utilisation du rituximab en association dans les lymphomes du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne permet d'obtenir un taux de réponse complète de 87%. La survie globale à 10 ans n'est pas atteinte et le temps jusqu'à échec de traitement à 10 ans est de 4.6 ans.

Dans une autre étude de phase II, étude GOELAMS [14], l'utilisation du rituximab avec un autre type d'association permet d'obtenir un taux de réponse complète de 65%.

Une étude de phase III est en cours (NCRN LY05) et menée par le National Cancer Research Network pour évaluer l'ajout de rituximab à fludarabine + cyclophosphamide chez des patients non

antérieurement traités. L'analyse préliminaire de la toxicité montre qu'il n'y a pas de toxicité majorée avec ajout de rituximab (Eve Leuk Lymphoma 2009).

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Romaguera 2010 [13]	Phase II Lymphome du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne R-hyperCVAD en alternance avec R-MA N= 97	Rituximab + cyclophosphamide + vincristine + doxorubicine + dexamethasone  En alternance avec Rituximab + methotrexate + cytarabine	Médian 8 ans	Réponse globale	97%
				Réponse complète	87%
				Survie globale à 10 ans	Non atteinte
				Temps jusqu'à échec de traitement à 10 ans	4.6 ans
Gressin 2010 GOELAMS group [14]	Phase II Lymphome du manteau nouvellement diagnostiqué En association N= 113	Vincristine + Doxorubicine + Dexamethasone+ Chlorambucil + Rituximab		Taux de réponse globale après 4 cycles	73%
				Réponse complète après 4 cycles	46%
				Réponse complète à la fin du traitement	65%
				Thrombocytopénie grade 3-4	9%
				Neutropénie grade 3-4	2.7%
				Toxicités non hématologiques grade 3-4	1.6%
Sachanas 2010 [15]	Lymphome du manteau indolent 1 <sup>ère</sup> ligne En association : rituximab + chlorambucil N= 20	Induction : rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> J1 puis chlorambucil 10 mg/j pendant 10 jours  Maintenance : rituximab tous les 2 mois pendant un an		Taux de réponse globale	95%
				Rémission moléculaire chez patients en réponse complète	78%
				Survie sans progression à 3 ans	89%

### Maladie de Hodgkin CD20<sup>+</sup> de type Poppema (LPHD) en monothérapie

Situation orpheline, peu d'études et peu de patients (n=14, n=22) mais résultats intéressants (OR dans 86 à 100%) compte tenu du profil évolutif particulier de cette affection et de l'âge de survenue.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Rehwald 2003 [16]	Phase II N= 14	375 mg/m <sup>2</sup>	Médian : 12 mois	Réponse globale	86%
				Réponse complète	8 patients
				Réponse partielle	4 patients

Ekstrand 2003 [17]	Phase II N= 22	375 mg/m <sup>2</sup>	Médian : 13 mois	Répons globale	100%
				Réponse complète	41%
				Réponse complète non confirmée	5%
				Réponse partielle	54%
Schulz 2008 [18]	Phase II Lymphome CD20+ de type Poppema En rechute ou réfractaire Monothérapie N= 15	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>	63 mois	Réponse globale	94%
				Réponse partielle	6 pts
				Réponse complète	8 pts
				Survie globale	Non atteinte
				Temps de progression	33 mois

### Lymphome de la zone marginale en association

Dans les lymphomes de la zone marginale, le rituximab a été utilisée en association avec différente chimiothérapie. Les taux de réponse globale varient entre 49% et 100%. Il est à noter que 4 décès liés à la toxicité sont intervenus dans une des études.

Les références portent sur des phases II avec des schémas thérapeutiques et des associations variables.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					Bras A	Bras B
De Vos 2009 [19]	Lymphome folliculaire ou de la zone marginale en rechute ou réfractaire En association rituximab + bortezomib N= 81 (bras A 41 ; bras B 40)	Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> (bras A) ou 1.6 mg/m <sup>2</sup> (bras B) Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> (bras A et B)				
				Réponse globale	49%	43%
				Réponse complète	14%	10%
				Temps de progression	7 mois	10 mois
				Durée de réponse	Non atteint	9.3 mois
				Grade 3 Aes	54%	35%
				Thrombocytopénie	10%	0%
				Neuropathie périphérique	10%	5%
	Diarrhée	7%	14%			
Salar 2009 [20]	MALT 1 <sup>ère</sup> ligne En association rituximab + fludarabine N= 22 (12 lymphomes gastriques et 10 lymphomes MALT extragastriques)	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>  Fludarabine : 25 mg/m <sup>2</sup>		Réponse complète après 3 cycles	62%	
				Réponse partielle après 3 cycles	38%	
				Réponse globale fin du traitement	100%	
				Réponse complète fin du traitement	90%	
					Gastrique	Extra-gastrique
				Survie sans progression à 2 ans	100%	89%

Brown 2009 [21]	Phase II Lymphome zone marginale En association rituximab + fludarabine N= 26 dont 14 LZM nodal, 8 MALT et 4 LZM splénique	Rituximab Fludarabine		Patients ayant reçu 6 cycles	58%
				Décès toxiques	4 pts 15% [4.3-35%] IC95%
				Aplasia médullaire	2 pts
				Syndrome myélodysplasique	2 pts
				Réponse globale	85% [65-93%] IC 95%
				Réponse complète	54%
				Survie sans progression à 3.1 ans	79.5% [63-96%] IC95%

### Lymphome non hodgkinien de type MALT

L'utilisation du rituximab en monothérapie chez 35 patients [22] ayant un lymphome de type MALT non prétraité ou en rechute permet d'obtenir un taux de réponse globale de 73%. Le taux de réponse globale observé est de 87% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 45% en rechute.

Dans un abstract [23] présentant les résultats d'une étude randomisée à l'ASH en 2010, la survie globale à 5 ans n'est pas significativement améliorée dans le bras rituximab/chlorambucil vs. Chlorambucil seul. On observe une augmentation significative de la survie sans évènement à 5 ans pour le bras avec rituximab.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					1ère ligne	Rechute	p
Conconi 2003 [22]	Phase II Lymphome de type MALT non prétraité ou en rechute N= 35 dont 11 patients en rechute  15 gastriques 20 extra-gastriques	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine	Médian : 15 mois	Taux de réponse globale	73%		
				Taux de réponse globale	87%	45%	0.03
				Réponse complète	15 patients		
				Réponse partielle	10 patients		
				Durée médiane de réponse	10.5 mois		
				Rechute à 15 mois	9 patients (26%)		
				Temps médian jusqu'à échec de traitement	14.2 mois		
				Temps médian jusqu'à échec de traitement	22 mois	12 mois	0.001

Zucca 2010 Abstract ASH IELSG-19 [23]	Etude randomisée Lymphome de type MALT Chlorambucil +/- Rituximab N= 227 dont 204 en 1 <sup>ère</sup> ligne  41% gastrique 59% extra- gastrique	Chlorambucil : 6 mg/m <sup>2</sup> /j J1-J42  Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> J1, 8, 15, 22, 56, 84, 112 et 140  Bras A (n=113): chlorambucil seul  Bras B (n=114): chlorambucil + rituximab	Médian : 60 mois		A	B	p
				Traitement per protocole	89%	80%	
				Survie sans évènement à 5 ans	50%	68%	0.0024
				Survie globale à 5 ans	88%	88%	ns
				Neutropénie grade 3-4	2 cas	19 cas	< 0.001

### Maladie de Waldenström

Une étude randomisée menée dans des lymphomes lymphoplasmocytoides (recouvrement avec la maladie de Waldenström) rapporte des résultats significatifs pour la combinaison R-CHOP par rapport au CHOP (amélioration significative de la réponse et de la survie sans progression), comparables à ceux observés dans d'autres lymphomes indolents. Les autres études en monothérapie ou en association sont des phases II limitées.

#### en 1<sup>ère</sup> ligne en association

Dans une étude de phase III randomisée [24] portant sur 64 patients atteints de maladie de Waldenström en 1<sup>ère</sup> ligne, la survie globale et le temps jusqu'à échec de traitement sont significativement améliorés 91% vs. 60% (p= 0.0188) et 63 mois vs. 22 mois (p= 0.0241), respectivement pour le bras R-CHOP vs. CHOP. Il n'y a pas de différence en termes de toxicités entre les 2 bras de traitement.

Une étude portant sur 23 patients [26] recevant en 1<sup>ère</sup> ligne pour leur maladie de Waldenström une association rituximab/bortezomib/dexaméthasone apporte une réponse globale de 96%. 3 patients atteignent une réponse complète et 18 patients sont sans maladie à 22.8 mois. Ces résultats ne sont pas comparés à un bras sans rituximab.

Une étude portant sur 26 patients [25] recevant en 1<sup>ère</sup> ligne pour leur maladie de Waldenström une association rituximab/bortezomib apporte une réponse globale de 88%. Le temps jusqu'à progression médian n'est pas atteint. La survie sans évènement à un an s'élève à 79%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					R-CHOP	CHOP	p
Buske 2009 [24]	Phase III randomisée Maladie de Waldenström 1 <sup>ère</sup> ligne En association R-CHOP (n=34) vs. CHOP (n=30) N= 64		42 mois	Survie globale	91%	60%	0.0188
				Temps jusqu'à échec du traitement	63 mois	22 mois	0.0241
				Toxicité liée au traitement	Pas de différence		

Ghobrial 2010 [25]	Phase II Maladie de Waldenström en 1 <sup>ère</sup> ligne En association N= 26	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>  Bortezomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15	Réponse	<b>88%</b>
			Réponse complète	<b>4%</b>
			Réponse complète proche	<b>4%</b>
			Réponse partielle	<b>58%</b>
			Réponse mineure	<b>23%</b>
			Temps jusqu'à progression médiann	<b>Non atteint</b>
			Survie sans évènement à 1 an	<b>79%</b>
			Neutropénie grade 3-4	<b>12%</b>
			Anémie grade 3-4	<b>8%</b>
			Thrombocytopénie grade 3-4	<b>8%</b>
			Neuropathie périphérique grade 3-4	<b>0%</b>
Treon 2009 [26]	Maladie de Waldenström En 1 <sup>ère</sup> ligne En association Rituximab + bortezomib + dexamethasone N= 23	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> Dexamethasone : 40 mg	Réponse globale	<b>96%</b>
			Réponse majeure	<b>83%</b>
			Réponse complète	<b>3 pts</b>
			Réponse partielle	<b>11 pts</b>
			Patients sans maladie à 22.8 mois	<b>18 pts</b>
			Neuropathie périphérique grade ≤ 1	<b>13 pts</b>

#### en association en rechute

Dans une étude portant sur 43 patients [29] en rechute et recevant une association rituximab/fludrachine pour leur maladie de Waldenström, on observe une réponse globale de 95.3%. 21 patients ont une réponse partielle et 86% ont une réponse majeure. En termes de toxicité, 27 patients ont une neutropénie de grade 3, 7 patients ont une thrombocytopénie de grade 3 et 6 patients ont une pneumonie dont 2 décès sont liés.

Dans une étude portant sur 72 patients [30] en rechute et recevant une association rituximab / dexaméthasone / cyclophosphamide pour leur maladie de Waldenström, on observe une réponse globale de 83% dont 7% de réponse complète, 67% de réponse partielle et 9% de réponse mineure. La survie sans progression à 2 ans s'élève à 67%. La toxicité liée au rituximab est de 20%

Deux phases II incluant respectivement 10 et 37 patients [27, 28] en rechute ou réfractaire recevant pour leur maladie de Waldenström l'association rituximab/bortezomib permettent d'observer des taux de réponse globale de 9/10 patients et 81%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Agathocleous 2010 [27]	Phase II randomisée Lymphome folliculaire (n= 15) Lymphome du manteau (n= 19) Maladie de Waldenström (n= 10) En rechute ou réfractaire En association N= 42	Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Vs.  Bortezomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 et J22 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 et J4		Taux de réponse globale	67% (28/42) 11/19 manteau 8/15 folliculaire 9/10 waldenström
				Retrait de l'étude	28 patients pour toxicité (16) Progression (7) Choix patient (5)
				Survie des répondeurs	10/28 sans progression à 1, 3 et 5 ans
				Toxicités	Neurologique, gastro-intestinale et hématologique
Ghobrial 2010 [28]	Phase II Maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire En association N= 37	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup>  Bortezomib: 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 et J15		Traitement per protocole reçu	78%
				Réponse	81%
				Réponse complète	5%
				Réponse partielle	46%
				Réponse mineure	30%
				Temps jusqu'à progression médian	16.4 mois
				Décès	1 patient lié à pneumonie
				Neutropénie grade 3-4	16%
				Anémie grade 3-4	11%
				Thrombocytopénie grade 3-4	14%
				Neuropathie périphérique grade 3	5%
				Survie sans progression médiane	15.6 mois
				Survie sans progression à 12 mois	57%
Survie sans progression à 18 mois	45%				
Treon 2009 [29]	Maladie de Waldenström en rechute En association N= 43	Fludarabine : 25 mg/m <sup>2</sup>  Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>	40.3 mois	Réponse complète	2 pts
				Réponse partielle très bonne	14 ps
				Réponse partielle	21 pts
				Réponse mineure	4 pts
				Réponse globale	95.3%
				Réponse majeure	86%
				Temps de progression	51.2 mois
				Neutropénie grade 3	27 pts
				Thrombocytopénie grade 3	7 pts
				Pneumonie	6 pts
				Décès lié à la pneumonie	2 pts
				Transformation en lymphome agressif	3 cas
				Transformation en	3 cas

				syndrome myélodysplasique / LAM	
Dimopoulos 2007 [30]	Phase II N= 72 Dexamethasone + Cyclophosphamide + Rituximab	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	83%
				Réponse complète	7%
				Réponse partielle	67%
				Réponse mineure	9%
				Temps médian de réponse	4.1 mois
				Survie sans progression à 2 ans	67%
				Neutropénie grade 3-4	9%
				Toxicité liée au rituximab	20%

### En monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute

Une étude de phase II sur 27 patients [31] en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute recevant du rituximab en monothérapie permet d'observer une réponse globale de 40% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 50% en rechute. Dans une autre étude de phase II [32], la réponse globale est de 35.3% et de 20%, respectivement.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Dimopoulos 2002 [31]	Phase II Prospective N= 27 15 patients naïfs 12 patients prétraités	375 mg/m <sup>2</sup> Monothérapie	Médian : 15.7 mois	Type de patients	Naïf	Prétraités
				Réponse globale	40%	50%
				Temps de progression médian	16 mois	
Gertz 2004 [32]	Phase II multicentrique N= 69 34 patients naïfs 35 patients prétraités	375 mg/m <sup>2</sup> Monothérapie		Type de patients	Naïf	Prétraités
				Réponse globale	35.3 %	20%
				Réponse globale	52.2%	
				Durée médiane de réponse	27 mois	

### **Prévention d'un syndrome lymphoprolifératif lié à la prolifération d'EBV après transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques**

#### 1. Population adulte

- Transplantation d'organe solide

Une étude monocentrique menée chez des patients ayant une 1<sup>ère</sup> transplantation cardiaque a été présentée à l'ASH 2010 (Choquet, session orale, ASH). Dans l'abstract, les auteurs rapportent que les patients ayant une réactivation d'EBV (charge virale > 105 copies/mL), analysée par prélèvement sanguin, sont traités en préventif par immunosuppresseurs. S'il y a échec de ce traitement et/ou la charge virale est supérieure à 106 copies/mL, les patients reçoivent une injection de rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup>. 251 patients ont été inclus et 29 patients ont eu une réactivation EBV (11.55%).

Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur (n=20 patients), soit un traitement immunosuppresseur puis rituximab (n = 5 patients), soit un traitement immunosuppresseur associé au rituximab (n = 4 patients). Avec un suivi médian de 1118 jours, 1 seul syndrome lymphoprolifératif post-transplantation a été observé.

Les données présentées lors de l'ASH en 2010 n'ont pas été, à ce jour, publiées dans une revue à comité de lecture.

- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Dans une étude de cas témoins (Gruhn, 2003) incluant 3 patients recevant une dose unique de rituximab pour la prévention d'une lymphoprolifération lors d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, on observe une diminution du nombre de copie d'EBV et aucune apparition d'un syndrome lymphoprolifératif liée à une infection EBV.

Dans une autre étude de cas (Van Esser, 2002) incluant 49 patients atteints d'une réactivation EBV en post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques dont 15 ont reçu une dose unique de rituximab en préemptif, on observe une réponse complète chez 14 patients après un temps médian de 8 jours. Deux patients ayant développé une lymphoprolifération liée à une infection EBV avant la première administration de rituximab, obtiennent une réponse complète après une seconde administration de rituximab et 1 patient ayant développé une lymphoprolifération après la première administration de rituximab, obtient une réponse complète après 1 dose de rituximab supplémentaire. Le taux de mortalité lié au syndrome lymphoprolifératif est comparé à une cohorte rétrospective de patients avec une réactivation EBV ne recevant pas de rituximab. Ce taux est significativement amélioré pour le bras rituximab, 0% versus 26%, respectivement ( $p = 0.04$ ).

Dans une étude (Ahmad, 2009) où 19 patients reçoivent du rituximab pour la prévention d'une lymphoprolifération liée à une infection EBV lors d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, aucun syndrome lymphoprolifératif n'est observé chez les patients ayant reçu le traitement complet.

Cependant, l'étude de Blaes 2010 montre que sur 7 patients traités par rituximab en préemptif d'une lymphoprolifération, 2 ont développé une lymphoprolifération liée à une infection EBV. Après comparaison à une cohorte historique non traitée par rituximab en préemptif, 5 patients sur 6 développent une lymphoprolifération liée à une réactivation EBV post-transplantation de sang de cordon.

## 2. Population pédiatrique

- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Dans une étude comparative (Worth, 2011) avec une cohorte de contrôle (bras en dehors de l'étude), 70 patients ont été inclus et 30 ont reçu du rituximab en préemptif. On observe une incidence significativement moins élevée de lymphoprolifération post-transplantation de cellules souches liée à une infection EBV dans le bras rituximab comparativement à la cohorte de contrôle, 1.4% et 21.7% respectivement ( $p=0.003$ ).

Lors d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans une étude incluant 27 patients pédiatriques (Comoli, 2007), 12 patients ont une réactivation EBV. Sur ces 12 patients, 8 reçoivent du rituximab en préemptif et obtiennent une réponse. Cependant, 4 des 8 patients traités par rituximab ont une réactivation EBV.

De même, dans l'étude de Faraci (2010), 1 patient sur 8 traités en préemptif par rituximab, a développé une lymphoprolifération post-transplantation de cellules souches liée à une infection EBV.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Gruhn 2003	Etude de cas Prévention EBV associé à syndrome lymphoprolifératif Lors Transplantation de cellules souches hématopoïétiques N= 3	Dose unique de rituximab		Diminution du nombre de copie d'EBV  Aucun syndrome lymphoprolifératif associé à EBV
Van Esser 2002	Etude de cas Prévention EBV associé à syndrome lymphoprolifératif Lors de transplantation de cellules souches hématopoïétiques N= 49 patients avec une réactivation EBV Comparaison avec une cohorte rétrospective de patients avec une réactivation EBV	Dose unique de rituximab : n = 15	Temps médian d'administration rituximab après CSH	113 jours
			Réponse complète	14 patients
			Réponse observée après temps médian	8 jours
			Lymphoprolifération après traitement préemptif par rituximab	1 patient En réponse complète après 2 administrations de rituximab
			Lymphoprolifération avant traitement préemptif par rituximab	2 patients En réponse complète après 2 administrations de rituximab
			Incidence EBV	18% vs.49%
Comoli 2007	Etude prospective Prévention EBV associé à un syndrome lymphoprolifératif Lors de transplantation de cellules souches hématopoïétiques N= 27 <b>Population pédiatrique</b>	Rituximab :		12 patients ont une réactivation EBV  8/12 reçoivent rituximab  Disparition EBV chez les 8 patients  4/8 réactivation EBV
Ahmad 2009	Prévention EBV associé à syndrome lymphoprolifératif Lors de transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 115 dont 19 patients traités	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>		Incidence de la réactivation identique chez patients à risque haut et standard (12 vs. 7, p=0.38)  1 patient avec syndrome lymphoprolifératif après arrêt traitement suite à un effet indésirable  Charge virale disparaît après 3 cycles  Aucun décès lié au syndrome lymphoprolifératif

				R	contrôle	p		
Worth 2011	Etude comparative avec cohorte de contrôle en dehors de l'étude Syndrome lymphoprolifératif post transplantation de cellules souches N= 70 enfants dont 30 reçoivent du rituximab en préemptif	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines						
			Incidence syndrome lymphoprolifératif après transplantation	1.4%	21.7%	0.003		
Blaes 2010	Traitement préemptif du syndrome lymphoprolifératif avec réactivation d'EBV après traitement par antithymocyte lors d'une transplantation de sang de cordon sans conditionnement myéloablatif N = 8 patients adultes	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> : n = 7	Patients ayant une réactivation d'EBV (> 1000 copies/ml)	<b>8 patients</b>				
			Patients développant un syndrome lymphoprolifératif après traitement par rituximab	<b>2 patients / 7 patients recevant rituximab</b>				
			Comparaison à une cohorte de patients ne recevant pas de rituximab					
			Patients ayant une réactivation d'EBV (> 1000 copies/ml)	<b>6 patients sur 30</b>				
			Patients développant un syndrome lymphoprolifératif	<b>5 patients sur 6</b>				
Faraci 2010	Traitement préventif du syndrome lymphoprolifératif avec réactivation d'EBV lors d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques  N= 80 enfants dont 14% ayant EBV ≥ 20000 copies/10 <sup>5</sup> PBMC	Rituximab : n = 8	Patient développant un syndrome lymphoprolifératif après traitement par rituximab	<b>1 patient sur 8</b>				

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Hainsworth, J. D., H. A. Burris, 3rd, et al. \(2000\). "Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma." Blood 95\(10\): 3052-6.](#)

2. [Colombat, P., G. Salles, 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\(1\): 101-6.](#)
3. [Ghielmini, M., S. F. Schmitz, 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: 123-6.](#)
4. [Coiffier, B., C. Haioun, 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\(6\): 1927-32.](#)
5. [Foran, J. M., A. Z. Rohatiner, 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\(2\): 317-24.](#)
6. [Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M.D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphoma. \*Clin Lymphoma Myeloma\*. 2007 Dec; 8 Suppl: S57-62](#)
7. [Howard, O. M., J. G. Gribben, et al. \(2002\). "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\(5\): 1288-94.](#)
8. [Lenz, G., M. Dreyling, et al. \(2005\). "Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group \(GLSG\)." \*J Clin Oncol\* 23\(9\): 1984-92.](#)
9. [Dreyling M, et al. \(2005\). Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. \*Blood\* Apr 1; 105 \(7\): 2677-84](#)
10. [Romaguera, J. E., L. Fayad, et al. \(2005\). "High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine." \*J Clin Oncol\* 23\(28\): 7013-23.](#)
11. [Van't Veer MB, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive cell lymphoma patients. \*Br J Haematol\*. 2009 Feb;144\(4\):524-30.](#)
12. [Geisler CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. \*Blood\*. 2008 Oct1;112\(7\):2687-93.](#)
13. [Romaguera JE, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine \(R-MA\) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. \*Br J Haematol\*. 2010;150\(2\):200-8.](#)
14. [Gressin R, et al. Evaluation of the \(R\)VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. \*Haematologica\*. 2010;95\(8\):1350-7.](#)
15. [Sachanas S, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. \*Leuk Lymphoma\*. 2010 Dec 6](#)
16. [Rehwald, U., H. Schulz, 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\(2\): 420-4.](#)
17. [Ekstrand, B. C., J. B. Lucas, et al. \(2003\). "Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial." \*Blood\* 101\(11\): 4285-9.](#)
18. [Schulz H, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group \(GHSG\). \*Blood\*. 2008 Jan1;111\(1\):109-11.](#)
19. [De Vos S, et al. Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma. \*J Clin Oncol\*. 2009 Oct20;27\(30\):5023-30.](#)
20. [Salar A, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. \*Cancer\*. 2009 Nov 15;115\(22\):5210-7.](#)

21. [Brown JR, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. Br J Haematol. 2009 Jun;145\(6\):741-8.](#)
22. [Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood. 2003;102\(8\):2741-5.](#)
23. [Zuccas E, et al. Chlorambucil plus rituximab produces better event-free survival in comparison with chlorambucil alone in the treatment of MALT lymphoma: 5-year analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomized study. 2010; Oral Session: ASH.](#)
24. [Buske C, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP \(R-CHOP\) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma : results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group \(GLSG\). Leukemia. 2009;23\(1\):153-61.](#)
25. [Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85\(9\):670-4.](#)
26. [Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27\(23\):3830-5.](#)
27. [Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with the recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2010;151\(4\):346-53.](#)
28. [Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed and refractory Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28\(8\):1422-8.](#)
29. [Treon SP, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009;113\(16\):3673-8.](#)
30. [Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinema with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007 Aug 1; 25 \(22\): 3344-9](#)
31. [Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002 May 1;20 \(9\): 2327-33](#)
32. [Gertz MA, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia \(WM\): an Eastern Cooperative Oncology Group Study \(E3A98\). Leuk Lymphoma. 2004 Oct; 45 \(10\): 2047-55](#)
33. [Schulz H, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma \(review\). The Cochrane Collaboration. 2008, Issue 3](#)
34. [Hochster, H. and R. D. G. Edie Weller, Teresa S. Ryan, Thomas M. \(2005\). "Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma \(FL\): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B." ASH 2005 Oral Session Abstract No: 349.](#)
35. [Sacchi S, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma. Cancer. 2007 Jul 1; 110 \(1\):121-8](#)
36. [Morschhauser F, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte \(GELA\) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang \(GOELAMS\). Cancer. 2010;116\(18\):4299-308.](#)
37. [Choquet S, et al. Adpatation management of EBV reactivation after solid organ transplantation: an effective prevention of post transplantation lymphoproliferative disorders \(PTLD\). Results of the largest prospective study on 251 patients. Blood. ASH annual meeting 2010 abstract 592](#)
38. [Gruhn B, et al. Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31\(11\):1023-5.](#)
39. [Van Esser JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99\(12\):4364-9.](#)
40. [Comoli P, et al. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. Am J Transplant. 2007;7\(6\):1648-55.](#)
41. [Ahmad I, et al. Preemptive management of Epstein-Barr virus reactivation after hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation. 2009;87\(8\):1240-5.](#)
42. [Worth A, et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: a highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. BJH. 2011;155:377-85.](#)

43. Blaes AH, et al. Monitoring and preemptive rituximab therapy for Epstein-Barr virus reactivation after antithymocyte globulin containing nonmyeloablative conditioning for umbilical cord blood transplantation. Biol blood Marrow Transplant. 2010;16(2):287-91.
44. Faraci M, et al. Viral-load and B-lymphocyte monitoring of EBV reactivation after allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2010;45(6):1052-5.

**Leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire à partir de la deuxième ligne, en association avec le cyclophosphamide ou le chlorambucil, et le rituximab**

Plusieurs études réalisées montrent l'activité de la pentostatine dans la LLC. Les protocoles développés associent un alkylant et/ou le rituximab [1 à 8] avec des réponses de l'ordre de 20 à 30% en monothérapie et de l'ordre de 40 à 80% en association. Cependant, la toxicité importante de cette molécule est à surveiller de manière vigilante. Il existe des risques importants d'infections opportunistes sous ce traitement. Le bénéfice risque reste donc à préciser.

La pentostatine est également utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne en association avec le cyclophosphamide et le rituximab avec des taux de réponses satisfaisants. L'activité reste à être confirmée dans d'autres études.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Oken 2004 [1]  Note : ne recommande pas le traitement	Phase II Pentostatine + chlorambucil + prednisone	2 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	87%
				Réponse complète	45%
				Durée médiane de réponse	33 mois
				Survie médiane	5 ans
				Temps médian échec de traitement	32 mois
				Infection de grade 3	31%
				Arrêt de traitement lié à la toxicité	33%
				Infections opportunistes	Fréquente
Weiss 2003 [2]	N=23 Pentostatine + cyclophosphamide	4 mg/m <sup>2</sup> J1 Toutes les 3 semaines		Réponse globale	74%
				Réponse complète	4 patients
				Neutrocytopenie	35%
				Thrombocytopenie	30%
Johnson 1998 [3]	Phase I/II N=29 Pentostatine	2 mg/m <sup>2</sup> J1-J5 Toutes les 4 semaines		Réponse globale	29.2%
				Réponse complète	2 patients
				Réponse partielle	5 patients
				Toxicité	Myélosuppression, infection, nausée, vomissement, hépatotoxicité
Ho 1999 [4]	Phase II EORTC trial N=92 dont T-LLC N=28 Pentostatine	4 mg/m <sup>2</sup> / semaine Toutes le 3 semaines		Réponse globale T-LCC	8%
				Décès à 10 semaines	21%
				Infection	11%
				Nausée/vomissement	4%
				Diarrhée	3%
				Toxicité hématologique	Modérée à absent

Dillman 1989 [5]	Phase II N=39 Pentostatine	4 mg/m <sup>2</sup> / semaine Toutes le 3 semaines		Réponse complète	3%
				Réponse partielle	23%
				Amélioration clinique	28%
				Maladie stable	38%
				Infection	52%
				Thrombocytopénie	26%
				Anémie	33%
				Nausée/vomissement	31%
				Rash/prurit	20%
Tsimberidou 2004 [6]	Phase II N=32 Dont N=10 T-LCC pentostatine	3.75 ou 5 mg/m <sup>2</sup> 3 jours Toutes les 3 semaines	Médian : 20 mois	Réponse globale	54.8%
				Réponse complète	14.3%
				Réponse partielle	40.5%
				Toxicité	Neutropénie, nausée, suppression CD4
Tsiara 2004 [7]	N=5 Pentostatine + rituximab	4 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	3 patients
				Réponse complète	2 patients
				Réponse partielle	1 patient
				Durée de survie médiane	19 mois

### Leucémie lymphoïde chronique non traitée

La pentostatine a été étudiée dans un essai de phase II [9] en association au rituximab chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non traités. On observe un taux de réponse globale de 76% avec 9 réponses complètes sur 33 patients inclus. La survie sans traitement médiane s'élève à 16 mois. La toxicité hématologique et non hématologique de grade supérieur ou égal à 3 est de 12% et 15%, respectivement.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Kay 2010 [9]	Phase II Leucémie lymphoïde chronique non traitée En association N= 33	Pentostatine : 4 mg/m <sup>2</sup>  Rituximab		Taux de réponse globale	76%
				Réponse complète	9 patients
				Réponse partielle	16 patients
				Survie médiane à 14 mois	29/33 patients
				Survie sans traitement médiane	16 mois
				Hématotoxicité grade 3 et plus	12%
				Toxicité non hématologique grade 3 et plus	15%

### Lymphome à cellules T en rechute en réfractaire

Plusieurs études ont été conduites en monothérapie dans les LNH T, en particulier (mais non exclusivement) cutanés [10 à 18]. Les taux de réponse varient de 23% à 71% (donc 25% de rémission complète dans un essai) [14]. Certains autres sous types de lymphomes semblent aussi avoir une sensibilité particulière à ces traitements, comme les ATL associés à l'HTLV-1 [12].

Il semble toutefois difficile d'évaluer précisément le ratio bénéfice risque de cet agent dans les lymphomes sur la base d'études hétérogènes en termes de schéma et posologie.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat			
Dang 2003 [11]	Phase II N=18 Pentostatine T-LNH	5 mg/m <sup>2</sup> /j Toutes les 4 semaines	Réponse complète	7%			
			Réponse partielle	43%			
			Survie sans progression	6 mois			
Tsukasaki 2003 [12]  Note : ne recommande pas le traitement	Phase II Multicentrique N= 62 Lymphome T agressif Vincristine + doxorubicine + etoposide + prednisolone + pentostatine	5 mg/m <sup>2</sup> J5-J15-J22 Toutes les 4 semaines	Réponse globale	52%			
			Réponse complète	28%			
			Réponse partielle	24%			
			Temps médian de survie	7.4 mois			
			Survie à 2 ans	15.5%			
			Neutropénie grade 4	67%			
			Infection grade 3	22%			
			Décès liés au traitement	7%			
Ho 1999 [13]	Phase II EORTC trial N=92 T-LLC: N=28 Syndrome de Sézary: N=26 Mycosis fungoides N=26 Lymphome zone T : N=12 Pentostatine	4 mg/m <sup>2</sup> / semaine 3 semaines		T-LLC	Sézary	MF	LT
			Réponse globale	8%	33%	23%	25%
			Décès à 10 semaines	21% (12 progression ; 2 infection+progression ; infarctus ; insuffisance rénale)			
			Infection	11%			
			Nausées / vomissements	4%			
			Diarrhée	3%			
			Toxicité hémato	Modérée à non-existante			
Kurzrock 1999 [14]	N=28 Lymphome cellule T cutané Pentostatine	3.75 à 5 mg/m <sup>2</sup> /j 3 jours Toutes les 3 semaines	Réponse globale	71%			
			Réponse complète	25%			
			Réponse partielle	46%			
			Toxicité	Granulocytopénie , nausées, fièvre non neutropénique			
			Herpes zoster à 1an	19%			
Foss 1992 [15]	Phase II N=41 Mycosis fungoides et syndrome de Sézary Pentostatine + interféron alpha	4 mg/m <sup>2</sup> /j 3 jours	Réponse globale	41%			
			Réponse complète	2 patients			
			Réponse partielle	15 patients			
			Survie sans progression médian	13.1 mois			
			Cardiomyopathie	1 patient			
			Dysfonction pulmonaire aiguë et chronique	4 patients			
			Herpes zoster	7 patients			
			Staphylocoque	6 patients			
Dearden 2000 [16]	N=29 Lymphome T cutané Syndrome de sézary : N=16 Mycosis fungoides :N=5 Autres : N=8	4 mg/m <sup>2</sup> /semaine Toutes les 4 semaines	Réponse globale	35%			
			Réponse globale syndrome de sézary	62%			
			Intervalle sans maladie	9 mois			

Ravandi 2009 [17]	Phase II Lymphome T non prétraité (8 patients) et prétraité (16 patients) En association N=24	Alemtuzumab : 30 mg 3 fois par semaine pendant 3 mois  Pentostatine : 4 mg/m <sup>2</sup>	Taux de réponse globale	54%
			Réponse complète	11 patients
			Réponse partielle	2 patients
			Durée de réponse médiane	19.5 mois

### Lymphome B indolent en rechute ou réfractaire

Une étude de phase II en monothérapie rapporte un faible taux de réponse (17%) [22]. Ils existent des études plus récentes en association avec un alkylant, la mitoxantrone ou/et le rituximab, sur un nombre limité de patients rapportant des taux de réponse plus élevés (respectivement 65% ; 77% et 83%) [19 à 21].

Ces études restent cependant d'un niveau de preuve clinique insuffisant du fait des faibles populations de patients.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Hensel 2005 [19]	Phase II N=17 (14 maladie de Waldenstrom et 3 lymphomes lymphoplasmatiques) Pentostatine + cyclophosphamide +/- rituximab	4 mg/m <sup>2</sup>	Réponse globale	64.7%
			Réponse complète	11.7%
			Réponse partielle	52.9%
			Toxicité hématologique grade 3	18.3%
			Toxicité hématologique grade 4	4%
Di Bella 2005 [20]	Etude pilote N=24 Pentostatine + mitoxantrone + rituximab	4 mg/m <sup>2</sup> Toutes les 4 semaines	Réponse globale	83%
			Réponse complète	9 patients
			Réponse complète non confirmée	3 patients
			Réponse partielle	8 patients
			Maladie stable	4 patients
			Durée médiane de réponse	10 mois
			Réduction de dose due à toxicité	75%
			Décès	3 patients
			Neutropénie	67%
			Leucopénie	17%
			Sepsis	8%
Drapkin 2003 [21]	Phase II Multicentrique N=60 Pentostatine + rituximab		Réponse globale	77%
			Réponse complète	22.3%
			Réponse complète non confirmée	3.5%
			Réponse partielle	35.1%
			Réponse partielle non confirmée	10.5%
			Maladie en progression	8.8%
			Maladie stable	19.6%
			Durée médiane de réponse	11 mois
			Temps de progression	15 mois
			Neutropénie	> 10%
Décès	3 patients			

Monfardini 1996 [22]	Phase II EORTC trial N=37 Pentostatine	4 mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3 semaines	Réponse globale	17%
			Réponse partielle	5 patients
			Durée médiane de réponse	8 mois
			Leucopénie	3 patients
			Décès par septicémie	1 patient

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Oken MM, Lee S, Kay NE, Knospe W, Cassileth PA. Pentostatin, chlorambucil and prednisone therapy for B-chronic lymphocytic leukemia: a phase I/II study by the Eastern Cooperative Oncology Group study E1488. Leuk Lymphoma. 2004 Jan;45\(1\):79-84.](#)
2. [Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG, Scheinberg DA, Aliff TB, Lamanna N, Frankel SR, Kossman SE, Horgan D. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21\(7\):1278-84.](#)
3. [Johnson SA, Catovsky D, Child JA, Newland AC, Milligan DW, Janmohamed R. Phase I/II evaluation of pentostatin \(2'-deoxycoformycin\) in a five day schedule for the treatment of relapsed/refractory B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Invest New Drugs. 1998;16\(2\):155- 60.](#)
4. [Ho AD, Thaler J, Stryckmans P, Coiffier B, Luciani M, Sonneveld P, Lechner K, Rodenhuis S, Peetermans ME, deCataldo F, et al. Pentostatin in refractory chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Natl Cancer Inst. 1999 Sep 5;82\(17\):1416-20.](#)
5. [Dillman RO, Mick R, McIntyre OR. Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of Cancer and Leukemia group B. J Clin Oncol. 1989 Apr;7\(4\):433-8.](#)
6. [Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies : update of an M.D. Anderson Cancer Center series. Cancer. 2004 Jan 15;100\(2\):342-9.](#)
7. [Tsiara SN, Kapsali HD, Chaidos A, Christou L, Bourantas KL. Treatment of resistant/relapsing chronic lymphocytic leukemia with a combination regimen containing deoxycoformycin and rituximab. Acta Haematol. 2004;111\(4\):185-8.](#)
8. [Waselenko JK, Grever MR, Beer M, Lucas MA, Byrd JC. Pentostatin \(Nipent\) and chlorambucil with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor support for patients with previously untreated, treated, and fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2000 Apr;27\(2 Suppl 5\):44-51.](#)
9. [Kay NE, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2010; 116\(9\):2180-7.](#)
10. [Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced Tcell lymphoid malignancies : update of an M.D. Anderson Cancer Center series. Cancer. 2004 Jan 15 ; 100 \(2\) : 342-9.](#)
11. [Dang NH, Hagemester FB, Duvic M, Romaguera JE, Younes A, Jones D, Samuels B, Fayad LE, Pro B, Samaniego F, Sarris A, Goy A, McLaughlin P, Tong AT, Walker PL, Tiongson LP, Smith TL, Huh YO, Morimoto C, Rodriguez MA. Pentostatin in T-non-Hodgkin's lymphomas: efficacy and effect on CD26+ T lymphocytes. Oncol Rep. 2003 Sep-Oct;10\(5\):1513-8.](#)
12. [Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Mikuni C, Hotta T; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study \(JCOG9109\). Int J Hematol. 2003 Feb;77\(2\):164-70.](#)
13. [Ho AD, Suci S, Stryckmans P, De Cataldo F, Willemze R, Thaler J, Peetermans M, Dohner H, Solbu G, Dardenne M, Zittoun R. Pentostatin in T-cell malignancies--a phase II trial of the EORTC. Leukemia Cooperative Group. Ann Oncol. 1999 Dec;10\(12\):1493-8.](#)
14. [Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. J Clin Oncol. 1999 Oct;17\(10\):3117-21.](#)
15. [Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, Phelps RM, Fischmann AB, Schechter GP, Linnoila I, Breneman JC, Cotelingam JD, Ghosh BC, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. J Clin Oncol. 1992 10\(12\):1907-13.](#)

16. [Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma. \*Oncology \(Huntingt\)\*. 2000 Jun ; 14 \(6 Suppl 2\) : 37-40.](#)
17. Ravandi F, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5424-30.
18. [Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, Comis RL, Oken MM, Weitzman SA, Mann RB, O'Connell MJ. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. \*J Clin Oncol\*. 1991 Apr;9\(4\):565-71.](#)
19. [Hensel M, Villalobos M, Kornacker M, Krasniqi F, Ho AD. Pentostatin/cyclophosphamide with or without rituximab: an effective regimen for patients with Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. \*Clin Lymphoma Myeloma\*. 2005 Sep;6\(2\):131-5.](#)
20. [Di Bella N, Reynolds C, Faragher D, Muscato J, Boehm KA, Asmar L. An open-label pilot study of pentostatin, mitoxantrone, and rituximab in patients with previously untreated, Stage III or IV, low-grade non-Hodgkin lymphoma. \*Cancer\*. 2005 Mar 1;103\(5\):978-84.](#)
21. [Drapkin R, Di Bella NJ, Faragher DC, Harden E, Matei C, Hyman W, Mirabel M, Boehm KA, Asmar L. Results of a phase II multicenter trial of pentostatin and rituximab in patients with low grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an effective and minimally toxic regimen. \*Clin Lymphoma\*. 2003 Dec;4\(3\):169-75.](#)
22. [Monfardini S, Sorio R, Cavalli F, Cerny TH, Van Glabbeke M, Kaye S, Smyth JF. Pentostatin \(2'-deoxycoformycin, dCF\) in patients with low-grade \(B-T-cell\) and intermediate- and high-grade \(T-cell\) malignant lymphomas: phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. \*Oncology\*. 1996 Mar-Apr;53\(2\):163-8.](#)
23. [Kay N, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, an rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. \*Blood\*. 2007 Jan 15,109\(2\):405-11.](#)

### Syndromes myélodysplasique 5q- à risque IPSS de progression bas et intermédiaire

L'utilisation du Revlimid® dans les syndromes myélodysplasiques 5q- semble permettre de diminuer les besoins en transfusion chez au moins deux tiers des patients et semble posséder également un effet positif sur les anomalies cytologiques et cytogénétiques. Environ la moitié des patients a une durée de réponse de 2 ans après traitement.

Cependant, malgré ces résultats apparemment positifs, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use/Comité des Médicaments à Usage Humain) a rendu deux avis successifs négatifs sur la demande d'extension d'AMM de ce produit sur la base d'une faiblesse de la robustesse des données cliniques présentées, rendant difficile l'évaluation de la sécurité d'emploi. L'étude ne comparant pas le médicament à aucun autre traitement, il est donc difficile de déterminer si le traitement accroît le risque de progression vers la leucémie myéloïde aiguë.

Dans une étude de suivi à long terme [6], le risque d'évolution vers une LAM est élevé chez les patients n'ayant pas de réponse cytogénétique à lenalidomide. L'incidence à 3 ans et à 5 ans est de 46% et 60%, respectivement.

Enfin, dans un abstract présenté à l'ASCO en 2010 [8], une étude de phase III randomisée comparant deux doses de lenalidomide ne montre pas de différence en termes de toxicités entre les 2 doses.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
List 2006 [1]	N= 148 Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q-	10 mg pendant 21 jours ou tous les jours toutes les 4 semaines	Médian : 104 semaines	Diminution des besoins de transfusion	76%
				Aucune transfusion nécessaire	67%
				Temps de réponse	4.6 semaines
				Amélioration cytogénétique	62/85
				Rémission cytogénétique complète	38/62
				Résolution des anomalies cytologiques	38/106
				Neutropénie modérée à sévère	55%
				Thrombocytopénie	44%
Harada 2009 [4]	Syndrome myélodysplasique 5q- avec risque d'anémie de bas grade et intermédiaire N= 11 (5 patients transfusion dépendant et 6 patients transfusion indépendant)	Lenalidomide : 10 mg		Augmentation de l'hémoglobine	11 pts
				Augmentation Hb médiane	6.0 g/dL [0.9-10.9]
				Indépendant de la transfusion	Tous les patients transfusion dépendant

Adès 2009 [5]	Syndrome myélodysplasiqu e 5q- à risque haut et intermédiaire N= 47	Lenalidomide : 10 mg		Réponse hématologique	27%
				Réponse complète hématologique	7 pts
				Indépendant transfusion	12 pts
				Durée médiane	6.5 mois
Göhring 2010 [6]	Suivi à long terme de patients avec syndrome myélodysplasiqu e 5q- à risque bas et intermédiaire N= 42	Lenalidomide	Médian 40 mois	Durée médiane de réponse complète	11.5 mois
				Réponse érythroïde	58%
				Réponse cytogénétique	48%
				Progression vers LAM	36%
				Incidence à 3 ans de LAM chez patients avec réponse cytogénétique	10%
				Incidence à 5 ans de LAM chez patients avec réponse cytogénétique	21%
				Incidence à 3 ans de LAM chez patients sans réponse cytogénétique	46%
Incidence à 5 ans de LAM chez patients sans réponse cytogénétique	60%				
Harada 2009 [7]	Etude chez population japonaise syndrome myélodysplasiqu e 5q- à risque bas et intermédiaire N= 11 dont 5 anémie transfusion dépendante et 6 anémie transfusion indépendante	Lenalidomide : 10 mg/j pendant 21 jours		Augmentation de Hb	Chez tous les patients
				Augmentation médiane de Hb	6.0 g/dL
				Transfusion indépendante	Chez les 5 patients transfusion dépendante
				Toxicité	Neutropénie et thrombocytopénie

Fenaux 2010  Abstract ASCO [8]	Phase III randomisée Syndrome myélodysplasique 5q- à risque bas et intermédiaire 10mg vs. 5mg N=138	10 mg : 69 patients  5 mg : 69 patients		10 mg	5 mg
			Neutropénie grade 3-4		
			Cycle 1	45%	46%
			Cycle 2	46%	47%
			Cycle 3	29%	25%
			Cycle 4	29%	22%
			Cycle 5	11%	11%
			Cycle 6	7%	15%
			Thrombocytopénie grade 3-4		
			Cycle 1	28%	19%
			Cycle 2	27%	19%
			Cycle 3	12%	14%
			Cycle 4	10%	8%
			Cycle 5	13%	2%
			Cycle 6	2%	6%
			Infection grade 3-4	12%	9%
			Urosepsis grade 3-4	///	1%
			Neutropénie fébrile grade 3-4	1%	3%
			Réduction de dose		
			Neutropénie	38%	28%
Thrombocytopénie	23%	12%			
Neutropénie fébrile	///	3%			
Arrêt de traitement					
Anémie	///	1%			
Neutropénie	1%	6%			
Syndrome hemophagocytaire	1%	///			

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [List A, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006 Oct; 355 \(14\): 1456-65](#)
2. [Kelaidi C, Eclache V, Fenaux P. The role of lenalidomide in the management of myelodysplasia with del 5q. Br J Haematol. 2008 Feb; 140 \(3\): 267-78](#)
3. [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Lenalidomide\\_27128808en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Lenalidomide_27128808en.pdf)
4. [Harada H, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. Int J Hematol. 2009 Aug 25.](#)
5. [Adès L, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. Blood. 2009 Apr 23;113\(17\):3947-52.](#)
6. Göhring G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. Ann Hematol. 2010;89(4):365-74.
7. Harada H, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. Int J Hematol. 2009;90(3):353-60.
8. Fenaux P, et al. Safety of lenalidomide (LEN) from a randomized phase III trial (MDS-004) in low-/int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with a del(5q) abnormality. J Clin Oncol 25:15s,2010(suppl;abstr 6598).

### Syndromes myélodysplasiques (MDS)

Le Trisenox® fait l'objet d'études de phase II dans les syndromes myélodysplasiques (MDS) de faible risque et de risque élevé. Les premiers résultats sont encourageants mais restent encore modestes [1-2].

Dans une étude de phase I/II [3], l'arsenic trioxide est associé à la cytarabine chez 49 patients non précédemment traités pour leur syndrome myélodysplasique à risque intermédiaire ou élevé. On observe une réponse complète chez 8 patients (17%).

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Gary J. Schiller, James Slack, John D. Hainsworth, James Mason, Mansoor Saleh, David Rizzieri, Dan Douer, and Alan F. List Phase II Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Patients With Myelodysplastic Syndrome, J Clin Oncol 2006;24 2456-2464](#)
2. [Norbert Vey, Andre Bosly, Agnes Guerci, Walter Feremans, Herve Dombret, Francois Dreyfus, David Bowen, Alan Burnett, Mike Dennis, Vincent Ribrag, Nicole Casadevall, Laurence Legros, and Pierre Fenaux: Arsenic Trioxide in Patients With Myelodysplastic Syndromes: A Phase II Multicenter Study - J Clin Oncol 2006;24 2465-2471](#)
3. Roboz GJ, et al. Arsenic trioxide and low-dose cytarabine for patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome. Leuk Res. 2010 Oct 16.

### Lymphome du manteau en échec ou en rechute d'une 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie

Le lymphome du manteau en rechute d'une 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie (patients ayant donc reçu habituellement alkylants/anthracycline, cytarabine et éventuellement fludarabine ou autogreffe) est une situation clinique dont les essais mentionnés [1 à 4] rapportent des taux de réponse de l'ordre de 30 à 40% sur plus de 50 patients. Cependant, les populations étudiées sont hétérogènes et les résultats ne sont pas analysés en sous groupe.

Dans une étude en 1<sup>ère</sup> ligne [12] bortezomib + R-CHOP dans les lymphomes du manteau et diffus à grandes cellules B, on observe un taux de réponse globale de 81% pour les lymphomes du manteau et 64% de réponses complètes. La survie globale à 2 ans s'élève à 86%. On observe des toxicités hématologiques avec 13% d'anémie de grade 3-4, 41% de neutropénie, 25% de thrombocytopénie.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Kane 2007 [1]	Phase II Multicentrique N= 155	1.3 mg/m <sup>2</sup> J1-4-8-11 Toutes les 3 semaines		Réponse globale	31%	
				Durée médiane de réponse globale	9.3 mois	
				Réponse complète	8%	
				Durée médiane de réponse complète	15.4 mois	
				Thrombocytopénie	11%	
				Fatigue	12%	
				Neuropathie	13%	
Goy 2005 [2]	Phase II N=60 Lymphome du manteau : groupe A (N=33) Autres lymphomes B : groupe B (N=27)	1.5 mg/m <sup>2</sup> J1-J4-J8-J11 Toutes les 3 semaines	9.3 mois pour le groupe A		Gpe A	Gpe B
				Réponse globale	41%	19%
				Réponse complète	6 pts	2 pts
				Réponse partielle	6 pts	2 pts
				Thrombocytopénie	47%	
				Toxicité gastrique	20%	
				Fatigue	13%	
				Neutropénie	10%	
				Neuropathie périphérique	5%	
				Toxicité de grade 4	15%	
O'Connor 2005 [3]	Phase II N=26 Lymphome du manteau (N=11) Lymphome folliculaire (N=10) LLC (N=3)	1.5 mg/m <sup>2</sup> J1-J4-J8-J11		Réponse globale	58%	
				Réponse complète	1 pt	
				Réponse complète non confirmée	1 pt	
				Réponse partielle	4 pts	
				Durée de réponse	3 à 24 mois	
				Lymphopénie	14 pts	
				Thrombocytopénie	7 pts	
Toxicité de grade 4	1 pt					

Strauss 2006 [4]	N=51 Lymphome du manteau (N=24) Lymphome folliculaire (N=13) Lymphome lymphoplasmatique (N=6) Maladie de Hodgkin (N=6) Lymphome à cellule B ou T (N=2)	1.3 mg/m <sup>2</sup> J1-J4-J8-J11 Toutes les 3 semaines	Thrombocytopénie	22 pts
			Fatigue	10 pts
			Neuropathie périphérique	3 pts
			<b>Efficacité Lymphome Manteau</b>	
			Réponse globale	29%
			Réponse complète	1 pt
			Réponse partielle	6 pts
Weigert 2009 [5]	Lymphome du manteau lourdement prétraité En association N= 8	Bortezomib : 1.5 mg/m <sup>2</sup> Cytarabine : 750-2000 mg/m <sup>2</sup> Dexaméthasone : 40 mg	Réponse objective	4 pts
			Réponse complète	2 pts
			Survie sans progression médiane	5 mois
			Survie globale	15.5 mois
			Toxicité hématologique grade 3-4	100%
O'Connor 2009 [6]	Phase II Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire Monothérapie N= 40	Bortezomib	Réponse globale	47%
			Réponse complète	5 pts
			Réponse partielle	14 pts
			Réponse globale rechute	50%
			Réponse globale réfractaire	43% p=0.74
			Survie sans progression rechute	5.6 mois
Goy 2009 [7]	Phase II Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire Monothérapie	Bortezomib	Survie sans progression réfractaire	3.9 mois P=0.81
			Temps de progression médian	6.7 mois
			Temps médian prochain traitement	7.4 mois
			Survie globale médiane	23.5 mois
			Survie à un an	69%
			<b>Patients répondeurs</b>	
			Temps de progression médian	12.4 mois
			Temps médian prochain traitement	14.3 mois
			Survie globale médiane	35.4 mois
			Durée de réponse médiane	9.2 mois
			Survie à un an	91%
			<b>Patients réponse complète</b>	
			Temps de progression médian	Non atteint
			Durée de réponse médiane	Non atteint
Survie globale médiane	36 mois			

Fisher 2006 [8]	Phase II Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire Monothérapie N= 155	Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup>	Réponse globale	33%
			Réponse complète	8%
			Durée de réponse	9.2 mois
			Temps jusqu'à progression	6.2 mois
			Survie globale	Non atteinte à 13.4 mois
			Neuropathie périphérique	13%
			fatigue	12%
			Thrombocytopéni e	11%
			Décès lié au traitement	3%
Friedberg 2011 [9]	Lymphome non hodgkinien indolent et lymphome du manteau en rechute ou réfractaire En association N= 30 dont 7 lymphomes du manteau	Bendamustine : 90mg/m <sup>2</sup> J1 et J4 Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11	Réponse globale	83%
			Réponse complète	15 patients
			Survie sans progression à 2 ans	47%
			Evènement indésirable grave	8 patients dont 1 sepsis
			Nausée grade 1-2	50%
			Neuropathie grade 1-2	47%
			Fatigue grade 1-2	47%
			Constipation grade 1-2	40%
			Fièvre grade 1-2	40%
Baiocchi 2010 [10]	Phase II Lymphome du manteau (14 patients) et lymphome folliculaire (11 patients) en rechute En association N= 25	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8  Bortezomib : 1.3 à 1.5 mg/m <sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J11	Taux de réponse globale	40% (55% folliculaire et 29% manteau)
			Survie sans progression à 2 ans	24% chez tous les patients 60% chez patients répondeurs
			Neurotoxicité grade 3	52%
Agathocleous 2010 [11]	Phase II randomisée Lymphome du manteau, lymphome folliculaire et maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire En association N= 42	Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Vs.  Bortezomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 et J22 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 et J4	Taux de réponse globale	67% (28/42) 11/19 manteau 8/15 folliculaire 9/10 waldenström
			Retrait de l'étude	28 patients pour toxicité (16) Progression (7) Choix patient (5)
			Survie des répondeurs	10/28 sans progression à 1, 3 et 5 ans
			Toxicités	Neurologique, gastro-intestinale et hématologique

Ruan 2010 [12]	Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) et lymphome à cellules du manteau (MCL) non prétraités	Bortezomib : 0.7 mg/m <sup>2</sup> ou 1.0 mg/m <sup>2</sup> ou 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1 et J4	En association	N= 76 dont 40 à grandes cellules et 36 manteau	R-CHOP : standard		DLBCL	MCL
						Taux de réponse globale	100%	91%
						Réponse complète	86%	72%
						En intention de traiter		
						Taux de réponse globale	88%	81%
						Réponse complète	75%	64%
						Survie sans progression à 2 ans	64%	44%
						Survie globale à 2 ans	70%	86%
						Neuropathie grade 2-3	49 patients	
						Anémie grade 3-4	13%	
						Neutropénie	41%	
						Thrombocytopénie	25%	

#### Maladie de Waldenström en association en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute

Une étude portant sur 23 patients recevant en 1<sup>ère</sup> ligne pour leur maladie de Waldenström une association rituximab/bortezomib/dexaméthasone apporte une réponse globale de 96%. 3 patients atteignent une réponse complète et 18 patients sont sans maladie à 22.8 mois. Ces résultats ne sont pas comparés à un bras sans rituximab.

Une étude portant sur 26 patients recevant en 1<sup>ère</sup> ligne pour leur maladie de Waldenström une association rituximab/bortezomib apporte une réponse globale de 88%. Le temps jusqu'à progression médian n'est pas atteint. La survie sans événement à un an s'élève à 79%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Ghobrial 2010 [13]	Phase II Maladie de Waldenström en 1 <sup>ère</sup> ligne En association N= 26	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup>  Bortezomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15		Réponse	88%
				Réponse complète	4%
				Réponse complète proche	4%
				Réponse partielle	58%
				Réponse mineure	23%
				Temps jusqu'à progression médian	Non atteint
				Survie sans événement à 1 an	79%
				Neutropénie grade 3-4	12%
				Anémie grade 3-4	8%
				Thrombocytopénie grade 3-4	8%
Neuropathie périphérique grade 3-4	0%				

Treon 2009 [14]	Maladie de Waldenström En 1 <sup>ère</sup> ligne En association Rituximab + bortezomib + dexaméthasone N= 23	Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> Dexaméthasone : 40 mg	Réponse globale	96%
			Réponse majeure	83%
			Réponse complète	3 pts
			Réponse partielle	11 pts
			Patients sans maladie à 22.8 mois	18 pts
			Neuropathie périphérique grade ≤ 1	13 pts

Deux phases II incluant respectivement 10 et 37 patients en rechute ou réfractaire recevant pour leur maladie de Waldenström l'association rituximab/bortezomib permettent d'observer des taux de réponse globale de 9/10 patients et 81%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Agathocleous 2010 [11]	Phase II randomisée Lymphome folliculaire (n= 15) Lymphome du manteau (n= 19) Maladie de Waldenström (n= 10) En rechute ou réfractaire En association N= 42	Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 Vs.  Bortezomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 et J22 + Rituximab : 375 mg/m <sup>2</sup> J1 et J4		Taux de réponse globale	67% (28/42) 11/19 manteau 8/15 folliculaire 9/10 waldenström
				Retrait de l'étude	28 patients pour toxicité (16) Progression (7) Choix patient (5)
				Survie des répondeurs	10/28 sans progression à 1, 3 et 5 ans
				Toxicités	Neurologique, gastro-intestinale et hématologique
Ghobrial 2010 [13]	Phase II Maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire En association N= 37	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup>  Bortezomib: 1.6 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 et J15		Traitement per protocole reçu	78%
				Réponse	81%
				Réponse complète	5%
				Réponse partielle	46%
				Réponse mineure	30%
				Temps jusqu'à progression médian	16.4 mois
				Décès	1 patient lié à pneumonie
				Neutropénie grade 3-4	16%
				Anémie grade 3-4	11%
				Thrombocytopénie grade 3-4	14%
				Neuropathie périphérique grade 3	5%
				Survie sans progression médiane	15.6 mois
				Survie sans progression à 12 mois	57%
Survie sans progression à 18 mois	45%				

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Kanes RC, Dagher R, Farrell A, Ko CW, Sridhara R, Justice R, Pazdur R. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2007 Sep 15; 13 \(18 Pt1\): 5291-4](#)
2. [Goy A and al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23:667-75.](#)
3. [O'Connor OA and al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23:676-84.](#)
4. [Strauss SJ and al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. J Clin Oncol. 2006 May 1;24\(13\):2105-12.](#)
5. [Weigert O, et al. A novel regimen combining high dose cytarabine and bortezomib has activity in multiply relapsed and refractory mantle cell lymphoma -long term results of a multicenter observation study. Leuk Lymphoma. 2009 may;50\(5\):716-22.](#)
6. [O'Connor OA, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicenter phase 2 clinical trial. Br J Haematol. 2009 Apr;145\(1\):34-9.](#)
7. [Goy A, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol. 2009 Mar;20\(3\):520-5.](#)
8. [Fisher RI, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24\(30\):4867-74.](#)
9. [Friedberg JW, et al. The combination of bendamustine, bortezomib and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2011 Janv 14.](#)
10. [Baiocchi RA, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. Cancer. 2010 Dec 14.](#)
11. [Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with the recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2010;151\(4\):346-53.](#)
12. [Ruan J, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010 Dec28.](#)
13. [Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85\(9\):670-4.](#)
14. [Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol 2009;27\(23\):3830-5.](#)

### Lymphome non Hodgkinien en 1<sup>ère</sup> ligne

Dans une étude comparative randomisée, l'efficacité de l'idarubicine en association est inférieure au traitement de référence dans les lymphomes non hodgkiniens en 1<sup>ère</sup> ligne [1].

Dans une autre étude randomisée [2], l'ajout de l'idarubicine à la fludarabine n'apporte pas un bénéfice en termes de réponse complète comparativement à la fludarabine seule.

Ces résultats inférieurs en termes de réponse ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'idarubicine en association dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Burton 2005	Etude randomisée CHOP vs. CIOP Lymphomes diffus à large cellule N= 211 Essai fermé prématurément au vu du taux de réponse complète inférieure dans le bras CIOP	Doxorubicine : 50 mg/m <sup>2</sup> Idarubicine : 10 mg/m <sup>2</sup>	Médian : 8 ans		CHOP	CIOP	p
				Taux de réponse globale	84%	78%	
				Réponse complète	70%	72%	0.013
				Survie sans progression à 4 ans	56%	40%	0.0096
				Survie globale	65%	56%	0.14
Zinzani 2000	Etude randomisée Fludarabine vs. Fludarabine + idarubicine Lymphome non hodgkinien indolent ou du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne N= 199	Fludarabine : 25 mg/m <sup>2</sup>  Idarubicine : 12 mg/m <sup>2</sup>			FLU	FLU-ID	
				Réponse complète	47%	39%	
				Réponse partielle	37%	42%	
				Réponse globale	Pas de différence		
				Toxicité	Pas de différence		

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Burton C, Smith P, Vaughan-Hudson G, Qian W, Hoskin P, Cunningham D, Hancock B, Linch D. Comparison of CHOP versus CIOP in good prognosis younger patients with histologically aggressive non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2005 Aug;130\(4\):536-41. PMID: 16098067 \[PubMed - indexed for MEDLINE\]](#)
2. [Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, De Renzo A, Battista R, Zaccaria A, Guardigni L, Mazza P, Marra R, Ronconi F, Lauta VM, Bendandi M, Gherlinzoni F, Gentilini P, Ciccone F, Cellini C, Stefoni V, Ricciuti F, Gobbi M, Tura S. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2000 Feb;18\(4\):773-9.](#)

## Myélome multiple, Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), Lymphomes

Plusieurs études de phase II [1 à 8] rapportent l'utilisation de l'idarubicine orale dans le myélome, les lymphomes ou les LLC, dans diverses situations cliniques (première ligne ou rechute, patients âgés...).

Il n'est pas possible d'établir un rapport bénéfice risque à partir de ces études. De plus ces études ont été réalisées avant l'avènement de molécules plus récentes.

Il n'y a pas aujourd'hui d'argument dans la littérature étudiée pour substituer une anthracycline orale aux anthracyclines traditionnelles dans ces pathologies. L'utilisation de cette molécule pourrait même constituer une perte de chance pour le patient ayant la possibilité de bénéficier des alternatives thérapeutiques existantes.

Il convient donc de disposer de données cliniques supplémentaires.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Cook G, Clark RE, Morris TC, Robertson M, Lucie NP, Anderson S, Paul J, Franklin IM. A randomized study \(WOS MM1\) comparing the oral regime Z-Dex \(idarubicin and dexamethasone\) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2004 Sep;126\(6\):792-8.](#)
2. [Glasmacher A, Goldschmidt H, Mezger J, et al. Oral idarubicin, dexamethasone and vincristine in the treatment of multiple myeloma: final analysis of a phase II trial. Haematologica. 2004 ;89\(3\):371-3.](#)
3. [Morra E, Gargantini L, Nosari A, Barbarano L, Pungolino E, Santoleri L, Bernuzzi P. Treatment of patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma aged over 70 years with an all-oral regimen combining idarubicin, etoposide and alkylators. Crit Rev Oncol Hematol. 2000 Aug;35\(2\):95-100.](#)
4. [Taylor PR, Jackson GH, Galloway MJ, Soukop M, Tinegate H, Angus B, Proctor SJ. Primary treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma using an all oral anthracycline-containing regimen, chlorambucil, idarubicin, dexamethasone \(CID\)--a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46\(1\):63-8.](#)
5. [Parameswaran R, Giles C, Boots M, Littlewood TJ, Mills MJ, Kelsey SM, Samson D. CCNU \(Iomustine\), idarubicin and dexamethasone \(CIDEX\): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. Br J Haematol. 2000 Jun;109\(3\):571-5.](#)
6. [Gahn B, Brittinger G, Dolken G, Dohner H, Emmerich B, Franke A, Freund M, Huber C, Kuse R, Scholten T, Hiddemann W. Multicenter phase II study of oral idarubicin in treated and untreated patients with B-chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2000 Mar;37\(1-2\):169-73.](#)
7. [Kashyap S, Ganguly K, Bardhan G, Majumdar G. Low dose oral idarubicin in combination with cyclophosphamide and dexamethasone \(CID\) for management of melphalan-prednisolone \(MP\) resistant myeloma. Leuk Lymphoma. 1999 Apr;33\(3-4\):407-8. N](#)
8. [Sumpter K, Powles RL, Raje N, Ramiah V, Kulkarni S, Treleaven J, Mainwaring PN. Oral idarubicin as a single agent therapy in patients with relapsed or resistant multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 1999 35 \(5-6\) : 593-7.](#)

L'utilisation du Zevalin® dans le cadre des conditionnements d'intensification thérapeutique dans le traitement des lymphomes a fait l'objet de protocoles cliniques.

Auteur	Type Etude	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Krishnan 2008 [1]	Phase II Ibritumomab tiuxetan + carmustine + cytarabine + etoposide + melphalan N=41	18.4 mois	Survie globale à 2 ans	88.9%
			Survie sans progression à 2 ans	69.8%
			Temps médian jusqu'à prise de greffe des globules blancs	11 jours
			Temps médian jusqu'à prise de greffe des plaquettes	12 jours
			Toxicité pulmonaire grade 3-4	10 patients
Zinzani 2008 [2]	Phase II Multicentrique N=61 dont 57 patients éligibles à Zevalin	30 mois	Réponse complète	55 patients
			Survie sans progression à 3 ans	76%
			Survie globale à 3 ans	100%
			Toxicité hématologique grade III-IV	36 patients

Dans une étude de phase II [6], le conditionnement par Zevalin® et fludarabine lors d'une transplantation de cellules hématopoïétiques chez des patients atteints d'un lymphome permet d'obtenir un taux de survie à 2 ans de 51%.

Dans une autre étude portant sur 19 patients [7], le conditionnement par zevalin®/busulfan/cyclophosphamide/etoposide apporte un taux de réponse globale de 84.2% et une survie globale à 3 ans de 52.6%.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Bethge 2010 [6]	Phase II Conditionnement avec radio- immunothérapie lors de transplantation de cellules hématopoïétiques dans les lymphomes non hodgkiniens en rechute ou réfractaire N= 40 dont 17 lymphome folliculaire, 13 LLC, 8 lymphome manteau, 1 lymphome zone marginal et 1 lymphome lymphoplasmatique	Ibritumomab tiuxetan : 15MBq [0.4 mCi]/kg  Fludarabine : 90 mg/m <sup>2</sup>  Irradiation totale du corps : 2 Gy		Maladie du greffon contre l'hôte aiguë 2-4	43%
				Maladie du greffon contre l'hôte chronique	53%
				Taux de mortalité sans rechute à 2 ans	45%
				Taux de survie à 2 ans (tous)	51%
				Taux de survie à 2 ans (lymphome folliculaire)	67%
				Taux de survie à 2 ans (LLC)	49%
				Taux de survie à 2 ans (lymphome manteau)	37%

Kang 2010 [7]	Conditionnement avec radio-immunothérapie lors de transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes non hodgkiniens de type B en rechute ou réfractaire N= 19	Ibritumomab tiuxetan : 0.4 mCi/kg  Busulfan Cyclophosphamide Etoposide		Prise de greffe	Tous les patients
				Temps médian de prise de greffe des neutrophiles	10 jours
				Temps médian de prise de greffe des plaquettes	10 jours
				Taux de réponse globale	84.2%
				Réponse complète continue	36.8%
				Réponse complète induite	36.8%
				Réponse partielle	10.5%
				Survie globale à 3 ans	52.6%
Shimoni 2008 [8]	Conditionnement à intensité réduite chez patients avec lymphomes non hodgkiniens réfractaire à chimiothérapie avec transplantation allogénique de cellule souche N= 12	Ibritumomab tiuxetan : 0.4 mCi/kg + fludarabine + busulfan (n= 6) Ou + melphalan (n= 6)	Median 21 mois	Temps médian de prise de greffe	14 jours
				Réponse complète et partielle	83%
				Survie sans progression à 2 ans	33%
				Rechute	25%
				Mortalité sans rechute	42%

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Krishnan A, et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. Jan 2008; vol 26 \(1\):90-5](#)
2. [Zinzani PL, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-hodgkin lymphoma trial : a phase II non-randomised trial \(FLUMIZ\). Lancet Oncol. Apr;9\(4\):352-8. Epub 2008 Mar 14.](#)
3. [Zinzani PL, et al. Consensus conference: implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice-report of a European workshop. Eur J Cancer. 2008 Feb; 44\(3\): 3](#)
4. [Krishnan A, et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. Jan 2008; vol 26 \(1\):90-5](#)
5. [Gisselbrecht C, et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 2007;1-](#)
6. Bethge WA, et al. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of reduced intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. Blood. 2010;116(10):1795-802.
7. Kang BW, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Invest New Drugs. 2010 ;28(4) :516-22.
8. Shimoni A, et al. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in patients with chemorefractory patients non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008,41(4):355-61.

## EXPERTS AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

### Groupe consultatif d'experts « Cancers hématologiques »

Nicolas ALBIN, Onco-hématologue, Rouen  
Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux  
Pauline BRICE, Onco-hématologue, Paris  
Hervé DOMBRET, Onco-hématologue, Paris  
François DREYFUS, Onco-hématologue, Paris  
Thierry FACON, Onco-hématologue, Lille  
Véronique LEBLOND, Onco-hématologue, Paris

Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris  
Noël MILPIED, Onco-hématologue, Bordeaux  
Catherine OLLIVIER, Pharmacien, Caen  
Christian RICHE, Pharmacologue, Brest  
Jean-François TOURNAMILLE, Pharmacien, Tours

### Experts ayant participé à la relecture

Didier BLAISE, Onco-hématologue, Marseille  
Mauricette MICHALLET, Onco-hématologue, Lyon  
Catherine SEBBAN, Onco-hématologue, Lyon

Philippe SOLAL-CELIGNY, Onco-hématologue, Le Mans  
Pierre SOUBEYRAN, Onco-hématologue, Bordeaux

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 25 mars 2011 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 6 avril 2011 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 28 avril 2011 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

Pilotage Afssaps : Nathalie Dumarcet, Médecin ; Muriel Uzzan, Pharmacien ; Eliane Behanzin, Pharmacien ; Anne Driheme, Pharmacien.

HAS : La Commission de Transparence du 27 avril 2011 présidée par Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

### Pilotage Institut National du Cancer

Responsable du Département Médicaments: Natalie Hoog-Labouret, Médecin  
Gisèle Do Outeiro, Médecin, Chef de projet et Benoît Murlat, Pharmacien, Chef de projet.