



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE

Date de publication : Avril 2010



SOMMAIRE

PRÉAMBULE	4
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE.....	6
▶ ATRIANCE® - NELARABINE	9
▶ BICNU® - CARMUSTINE.....	10
▶ BUSILVEX® - BUSULFAN.....	11
▶ CAELYX® - DOXORUBICINE	14
▶ DEPOCYTE® - CYTARABINE.....	15
▶ EVOLTRA® - CLOFARABINE.....	16
▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES- GEMCITABINE	17
▶ LEUSTATINE® - CLADRIBINE.....	19
▶ LITAK® - CLADRIBINE	20
▶ MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB.....	21
▶ MABTHERA® - RITUXIMAB	23
▶ NIPENT® - PENTOSTATINE	28
▶ REVLIMID® - LENALIDOMIDE.....	29
▶ TORISEL® - TEMSIROLIMUS.....	30
▶ TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE.....	31
▶ VELCADE® - BORTEZOMIB	32
▶ VIDAZA® - AZACITIDINE.....	33
▶ ZAVEDOS INJECTABLE® - IDARUBICINE	34
▶ ZAVEDOS ORALE® - IDARUBICINE	35
▶ ZEVALIN® - IBRITUMOMAB TIUXETAN.....	36
ANNEXE.....	37
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	37
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 17/12/2009	37

▶ GEMZAR® ET GENERIQUES - GEMCITABINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	38
▶ LEUSTATINE® - CLADRIBINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	43
▶ LITAK® - CLADRIBINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	46
▶ MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB- (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	50
▶ MABTHERA® - RITUXIMAB - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	52
▶ NIPENT® - PENTOSTATINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	60
▶ REVLIMID® - LENALIDOMIDE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	65
▶ TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE- (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	67
▶ VELCADE® - BORTEZOMIB - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	68
▶ ZAVEDOS® injectable - IDARUBICINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	71
▶ ZAVEDOS® orale - IDARUBICINE - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	72
▶ ZEVALIN® - IBRITUMOMAB TIUXETAN - (CANCERS HÉMATOLOGIQUES)	73
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	74

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.

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 17 décembre 2009. 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 oncologie) ;
- 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 APORTEES SUR LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES
TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE DECEMBRE 2008**

- Un nouveau PTT rédigé.

MABTHERA®-rituximab :

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

- PTT modifié :

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 ».

- PTT supprimé :

MABTHERA®-rituximab :

- « Leucémie lymphoïde chronique en 1ère ligne en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide » : Suppression du PTT en raison de l'extension d'indication d'autorisation de mise sur le marché du rituximab.

**SYNTHESE 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
▶ ATRIANCE® -Nelarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	X		
▶ BICNU® -Carmustine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seul ou en association dans le traitement des : <ul style="list-style-type: none"> - Myélomes multiples - Lymphomes hodgkiniens - Lymphomes non hodgliniens 	X X X		
▶ BUSILVEX® -Busulfan-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. ▪ 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. ▪ Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie. 	X X	X	
▶ CAELYX® -Doxorubicine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	X		
▶ DEPOCYTE® -Cytarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie. 	X		
▶ EVOLTRA® -Clofarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	X		
▶ GEMZAR® et génériques-Gemcitabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec la bléomycine, la doxorubicine et la vinblastine pour le traitement de la maladie de Hodgkin de novo. 			X
▶ LEUSTATINE® -Cladribine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de la leucémie à tricholeucocytes. 	X		
▶ LITAK® -Cladribine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de la leucémie à tricholeucocytes. 	X		

▶ MABCAMPATH® -Alemtuzumab-			
<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> Leucémie prolymphocytaire T en 2^{ème} ligne 		X	
▶ MABTHERA® -Rituximab-			
<ul style="list-style-type: none"> 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 chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab. 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 pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> Lymphome à cellules du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie contenant la fludarabine et/ou le cyclophosphamide et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine. 		X	
<ul style="list-style-type: none"> Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides). 		X	
<ul style="list-style-type: none"> Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP. 		X	
▶ NIPENT® -Pentostatine-			
<ul style="list-style-type: none"> En monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte. 	X		
▶ REVLIMID® -Lenalidomide-			
<ul style="list-style-type: none"> Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. 	X		
▶ TORISEL® -Temsirrolimus-			
<ul style="list-style-type: none"> Torisel® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire. 	X		
▶ TRISENOX® -Arsenic Trioxyde-			
<ul style="list-style-type: none"> 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). 	X		

▶ VELCADE® -Bortezomib-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	X		
▶ VIDAZA® -Azacitidine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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"> ▪ 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). 	X		
▶ ZAVEDOS injectable® -Idarubicine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucémie aiguë myéloblastique. ▪ Leucémie aiguë lymphoblastique en rechute. 	X		
▶ ZAVEDOS per os® -Idarubicine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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"> - Chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées - Risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels 	X		
▶ ZEVALIN® -Ibritumomab Tiuxetan-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	X		

▶ ATRIANCE® - NELARABINE

Nom commercial	ATRIANCE®
Dénomination commune internationale	NELARABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	Solution pour perfusion, flacon à 250 mg/50ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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.

► BICNU® - CARMUSTINE

Nom commercial	BICNU®
Dénomination commune internationale	CARMUSTINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	BRISTOL MYERS SQUIBB
Présentation	100 mg lyophilisat et sol. pour prépar. Inj. IV
Date de publication	Avril 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Bicnu® est utilisé seul ou en association dans le traitement des :
 - myélomes multiples,
 - lymphomes hodgkiniens,
 - lymphomes non hodgkiniens.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

Commentaires :

En particulier, le Bicnu® est utilisé dans les intensifications thérapeutiques avec support de cellules souches hématopoïétiques (protocole BEAM). Le conditionnement par BEAM (Bicnu®, etoposide, aracytine, melphalan) est un des conditionnements classiques les plus utilisés dans les autogreffes de moelle osseuses.

► BUSILVEX® - BUSULFAN

Nom commercial	BUSILVEX®
Dénomination commune internationale	BUSULFAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	6 mg/ml inj. amp. 10 ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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 5 à 8 établissent le profil pharmacocinétique du busulfan IV. Les références 1 à 4 et 9 à 18 rapportent l'utilisation des régimes à base de busulfan dans les situations de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est difficile de privilégier une indication dans un type de conditionnement donné.

Cependant la plus grande reproductibilité des données pharmacocinétiques permet de prévoir une réduction du risque de maladie veino-occlusive du foie (17, 18).

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					NST	TBI
Alyea 2005 [1]	Etude rétrospective N=152	Fludarabine + Busulfan NST (N=71) vs. Cyclophosphamide + Irradiation totale du corps TBI (N=81)				
				Survie globale à un an	51%	39%
				Survie globale à 2 ans	39%	29%
				Survie sans progression	27%	25%
				GVHD grade II/IV	28%	27%
				Mortalité sans rechute	32%	50%
				Rechute	46%	30%
Small 2007 [2]	Etude pilote N=43 Leucémie et syndrome myélodysplasique		10 mois	Mortalité sans rechute à 30 j	0%	
				Mortalité sans rechute à 100 j	16%	
				Survie globale à 3 ans	37%	
				Survie sans maladie	33%	
				GVHD chronique	7%	
Bartelink 2008 [3]	Etude comparative N= 60 Chez l'enfant	Busulfan IV N=30 (BuIV) Busulfan Oral N=30 (BuO)			BuIV	BuO
				Survie sans évènement	83%	30%
				Survie globale	83%	53%
Michallet 2008 [4]	Etude rétrospective N=1108	Fludarabine + irradiation totale du corps (N=255) Fludarabine + Busulfan (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%	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [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.](#)
2. [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.](#)
3. [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.](#)
4. [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](#)
5. [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. \(A pediatric Blood & Marrow Transplant consortium study\). Blood, 2000; 96 : 480.](#)
6. [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](#)

7. [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.](#)
8. [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](#)
9. [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.](#)
10. [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.](#)
11. [Michallet M., Bilger K., Garban F., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *Journal of Clinical Oncology* \(2001\); 19: 3340-3349.](#)
12. [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.](#)
13. [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.](#)
14. [McSweeney P.A., Niewieser D., Shizuru J.A., et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* \(2001\); 97: 3390-3400.](#)
15. [De Lima M., Anagnostopoulos A., Munsell M., et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* \(2004\); 104: 865-872.](#)
16. [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.](#)
17. [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.](#)
18. [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.](#)

▶ CAELYX® - DOXORUBICINE

Nom commercial	CAELYX®
Dénomination commune internationale	DOXORUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SCHERING PLOUGH
Présentation	2 mg/ml, fl. 10 ml et 25 ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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	CYTARABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MUNDI PHARMA
Présentation	50 mg sol. Inj. fl. 5 ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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	CLOFARABINE
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	Avril 2010

■ 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.

► GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES- GEMCITABINE

Nom commercial	GEMZAR®
Dénomination commune internationale	GEMCITABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE Génériques : ACTAVIS GROUP, EBWE PHARMA FRANCE SAS, EG LABO, FRESENIUS KABI, HOSPIRA-MAYNE PHARMA FAULDING, INTAS PHARMACEUTICALS LTD, MYLAN SAS, RATIOPHARM, SUN PHARMACEUTICALS UK LTD, TEVA CLASSICS
Présentation	38 mg/ml ; 1 g/ml, 200 mg et 1 000 mg poudre ou lyophilisat
Date de publication	Avril 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Aucune indication réglementaire admise dans les cancers hématologiques.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- En association avec la bléomycine, la doxorubicine et la vinblastine pour le traitement de la maladie de Hodgkin *de novo*.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

En association avec la bléomycine, la doxorubicine et la vinblastine pour le traitement de la maladie de Hodgkin *de novo*

En situation de première ligne et en association avec différentes drogues, l'association bléomycine-gemcitrine a été associée à une toxicité pulmonaire inacceptable, ce qui conduit à considérer comme contre-indiquée cette association en première ligne [1-2].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, Miyata S, McCauley M, Fisher DC, Takvorian T, Canellos GP. Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. Cancer. 2003 Sep 1;98\(5\):978-82.](#)
2. [Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailander V, Oertel J, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine \(BEACOPP\) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22\(12\):2424-9.](#)

▶ LEUSTATINE® - CLADRIBINE

Nom commercial	LEUSTATINE
Dénomination commune internationale	CLADRIBINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	10 mg / 10 ml sol. Inj.
Date de publication	Avril 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

Commentaire:

La forme sous-cutanée de la cladribine (Litak®) a un profil pharmacocinétique identique à celui de la forme IV de la cladribine (Leustatine®). Les indications des deux formulations sont superposables.

▶ LITAK® - CLADRIBINE

Nom commercial	LITAK®
Dénomination commune internationale	CLADRIBINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LIPOMED GmH
Présentation	2 mg/ ml sol. Inj. fl. 5 ml
Date de publication	Avril 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

Commentaire :

La forme sous-cutanée de la cladribine (Litak®) a un profil pharmacocinétique identique à celui de la forme IV de la cladribine (Leustatine®). Les indications des deux formulations sont superposables.

▶ MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB

Nom commercial	MABCAMPATH®
Dénomination commune internationale	ALEMTUZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GENZYME S.A.S.
Présentation	30 mg/ml sol à diluer pour perf
Date de publication	Avril 2010

■ 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)

- Leucémie pro-lymphocytaire T en 2^{ème} ligne.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Leucémie pro-lymphocytaire T en 2^{ème} ligne

Une revue de Dearden en 2001 rapporte des taux de réponse complète entre 60 et 76% chez les patients en rechute ou réfractaire [1].

La leucémie pro-lymphocytaire T est une hémopathie très rare, de mauvais pronostic. Les résultats initiaux de l'utilisation de l'alemtuzumab dans la leucémie pro- lymphocytaire T sont reportés en 1997 [2] et confirmés depuis par d'autres publications concordantes indiquant que certains patients en échec d'une première ligne peuvent tirer bénéfice de cette association : réponse objective dans 50 à 75% des cas avec 40 à 60% de réponse complète.

Les épisodes infectieux sont à surveiller ainsi que les événements indésirables de type thrombocytopénies et neutropénies (8%), habituels avec ce traitement.

Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
Dearden 2001 [1]	N=39	30mg	Réponse globale	76%	
			Réponse complète	60%	
			Réponse partielle	16%	
			Intervalle médian sans maladie	7 mois	
			Survie à 29 mois	9 patients	
Pawson 1997 [2]	Comparative Groupe A (N=15): aluntuzumab Groupe B (N=25) : deoxycoformycine	30mg	Traitement	Gpe A	Gpe B
			Réponse majeure	73%	40%
			Réponse complète	60%	12%
Keating 2002 [3]	Rétrospective Usage compassionnel N=76	30mg	Réponse globale	51%	
			Réponse complète	39.5%	
			Durée médiane de réponse	8.7 mois	
			Temps de progression	4.5 mois	
			Survie globale	7.5 mois	
			Effets secondaires	Réaction aigüe Infection : 13% Thrombocytopénie neutropénie : 8% 2 décès liés au traitement	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Dearden CE, Matutes E, Cazin B and al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with Campath-1H. Blood. 2001 Sep 15 ; 98 \(6\) : 1721-6.](#)
2. [Pawson R, Dyer MJ, Barge R and al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. J Clin Oncol. 1997 Jul ; 15 \(7\) : 2667-72.](#)
3. [Keating MJ, Cazin B, Coutre S and al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol. 2002 Jan 1 ; 20 \(1\) : 205-13.](#)
4. [Ravandi F, O'Brien S, Jones D, et al. T-cell prolymphocytic leukemia: a single-institution experience. Clin Lymphoma Myeloma. 2005 Nov;6\(3\):234-9.](#)

▶ MABTHERA® - RITUXIMAB

Nom commercial	MABTHERA®
Dénomination commune internationale	RITUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	100 mg fl. 10 ml et 500 mg fl. 50 ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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 chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab.

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 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 à cellule 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).
- Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Lymphome à cellule 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.

Dans cette indication, une étude de phase III [1] comparant R-FCM à FCM chez 52 patients montre chez des patients avec un lymphome du manteau une amélioration de la réponse (FCM vs R-FCM : réponse globale : 46% (0% RC) vs 58% (29% de RC), de la survie sans progression (4 mois versus 8 mois) et de la survie globale (médiane à 11 mois avec FCM mais non atteinte avec R-FCM, $P = .0042$).

Dans cette étude, une deuxième randomisation [2] chez les répondeurs (étude prolongée avec 47 patients), un traitement d'entretien par rituximab (2 cures de 4 x 375 mg/m²) apporte un bénéfice dans la durée de rémission ($P=.049$).

D'autres études de phase II [3-4] analysent différents types d'association avec le rituximab dont les résultats en termes de réponse et de survie sont satisfaisants. Cependant, il est à noter que ces essais ont été menés sur de petits effectifs de patients.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
				R-FCM	FCM	p
Forstpointner 2004 [1]	Fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone (FCM) Rituximab + FCM (R-FCM) Patients en rechute Prospective Randomisée Multicentrique N=147	Fludarabine : 25mg/m ² J1-J3 4 cycles Cyclophosphamide : 200 mg/m ² Mitoxantrone : 8 mg/m ² Rituximab : 375 mg/m ² FCM: N=62 R-FCM: N=66 Lymphome à cellules du manteau: 35%	Traitement lymphome du manteau	R-FCM	FCM	p
			Réponse complète	29%	0%	
			Réponse partielle	58%	46%	0.282
			Survie globale médiane	Non atteinte	11 mois	0.0042
			Survie globale à 2 ans	65%	35%	
			Survie sans progression médian	8 mois	4 mois	0.3887
Wang 2008 [3]	Phase II Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire En association hyper-CVAD / R-methothrexate-cytarabine N=29	Cyclophosphamide : 300 mg/m ² Vincristine : 1.4 mg/m ² Doxorubicine : 16.6 mg/m ² Dexamethasone : 40 mg Cytarabine : 3000 mg/m ² Rituximab: 375 mg/m ²	Réponse globale	93%		
			Réponse complète	45%		
			Réponse partielle	48%		
			Fièvre neutropénique	11%		
			Neutropénie grade 3-4	74%		
			Thrombocytopénie grade 3-4	63%		
			Décès toxique	0		
			Survie sans échec médiane	11 mois		

Robinson 2008 [4]	Phase II Lymphome B indolent et du manteau en rechute En association R + bendamustine N= 66	Rituximab : 375 mg/m ² Bendamustine : 90 mg/m ²	Réponse globale	92%
			Réponse complète	41%
			Réponse complète non confirmée	14%
			Réponse partielle	38%
			Durée de réponse médiane	21 mois [18-24 mois] IC 95%
			Survie sans progression médian	23 mois [20-26 mois] IC 95%
			Neutropénie grade 3-4	36%
			Thrombocytopénie grade 3-4	9%

Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides)

Les études suggèrent qu'un traitement préalable avec le rituximab chez des patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de désordres lymphoprolifératifs a un risque diminué de prolifération du virus d'Epstein Barr.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Choquet 2006 [5]	Etude prospective N= 46	375 mg/m ²		Patients en vie à 80 jours	86%	
				Réponse globale	44.2%	
				Réponse complète	12 patients	
				Taux de réponse maintenu à 360j	68%	
				Patient en vie à 360j	56%	
				Survie globale à 1 an	67%	
Milpied 2000 [6]	Etude rétrospective N= 32 26 patients : transplantation d'organe 6 patients transplantation de cellules souches	375 mg/m ² 30 patients en 1° ligne 2 patients en 2° ligne	8 mois		Organe	Cellule
				Réponse globale	65%	83%
				Réponse complète	15 pts	5 pts
				Réponse partielle	2 pts	0 pts
				Patients en vie à 8 mois	24 patients	
				Survie globale à un an	73%	

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP

Dans une étude de phase III randomisée [8] portant sur 225 patients, l'addition de rituximab à une association dexaméthasone, aracytine et cisplatine augmente le taux de réponse de 54% à 75%. La survie est également améliorée par l'addition de rituximab.

De plus, un abstract présenté à l'ASCO en 2009 [7] étudie dans une phase III randomisée 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	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Gisselbrecht Abstract ASCO 2009 [7]	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 ² R-ICE : Ifosfamide Etoposide Carboplatine R-DHAP : Dexamethasone Aracytine Cisplatine		Réponse globale	63%		
				Réponse complète	38%		
					R- ICE	R- DHA P	p
				Taux de réponse	63.5 % IC [56- 70%]	62.8 % IC [55- 69%]	ns
				SAE	90	120	
				Survie sans évènement à 3 ans	26%	35%	0.6
				Survie globale	47%	51%	0.5
Vellenga 2008 [8]	Phase III randomisée Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ En 2 ^{ème} ligne R-DHAP (n=113) vs. DHAP (n=112) N= 225	Rituximab : 375 mg/m ² DHAP : Dexamethasone Aracytine Cisplatine			R- DHA P	DHA P	p
				Réponse complète	75%	54%	0.01
				Survie sans échec	50%	24%	<0.0 1
				Survie sans progression à 2 ans	52%	31%	<0.0 02
Survie globale	59%	52%	0.15				

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Forstpointner, R., M. Dreyling, et al. \(2004\). "The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone \(FCM\) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group." Blood 104\(10\): 3064-71.](#)
2. [Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck H-P, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour J-F, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W. Maintenance Therapy with Rituximab Leads to a Significant Prolongation of Response Duration after Salvage Therapy with a Combination of Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone \(R-FCM\) in Patients with Relapsed and Refractory Follicular and Mantle Cell Lymphomas - Results of a Prospective Randomized Study of the German Low Grade Lymphoma Study Group \(GLSG\). Blood. 2006;108:4003-4008](#)
3. [Wang M, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. Cancer. 2008 Nov 15;113\(10\):2734-41.](#)
4. [Robinson KS, 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 Sep20;26\(27\):4473-9.](#)
5. [Choquet, S., V. Leblond, et al. \(2006\). "Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study." Blood 107\(8\): 3053-7.](#)
6. [Milpied N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody \(Rituximab\) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. Ann Oncol. 2000; 11 Suppl 1: 113-6](#)
7. [Gisselbrecht C, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma \(DLBCL\) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. J Clin Oncol 27:15s,2009\(suppl;abstr 8509\) ASCO 2009.](#)

8. 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	PENTOSTATINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	HOSPIRA
Présentation	10 mg fl. Inj.
Date de publication	Avril 2010

■ 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	LENALIDOMIDE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CELGENE
Présentation	Gélules 5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 25 mg
Date de publication	Avril 2010

■ 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	TEMSIROLIMUS
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
Présentation	25 mg/ml, Solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion
Date de publication	Avril 2010

■ 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	ARSENIC TRIOXYDE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CEPHALON EUROPE
Présentation	Solution à diluer pour perf 1mg/ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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	BORTEZOMIB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	3,5 mg poudre pour sol inj.
Date de publication	Avril 2010

■ 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	AZACITIDINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CELGENE
Présentation	Poudre pour suspension injectable 25 mg/ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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	IDARUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Lyophilisat pour sol inj 5 mg ; 10 mg
Date de publication	Avril 2010

■ 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	IDARUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Gélules 5 mg ; 10 mg ; 25 mg
Date de publication	Avril 2010

■ 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	IBRITUMOMAB TIUXETAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	BAYER SCHERING PHARMA
Présentation	Trousse prep radioph 1,6 mg/ml
Date de publication	Avril 2010

■ 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 17/12/2009

Lymphome Hodgkinien en 2^{ème} ligne en association avec les sels de platine

Des combinaisons ont été utilisées avec les sels de platines [1 à 6] rapportant des taux de réponse de 62% à 80%. Les études comportent des schémas thérapeutiques notamment avec des posologies variables à partir desquelles il est difficile d'apporter des conclusions définitives.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Validire 2008 [1]	Multicentrique Monothérapie et association N=55 N=29 en monothérapie N=10 gemcitabine + vinorelbine N=13 gemcitabine + oxaliplatine N= 3 gemcitabine + autres	900 mg/m ² (dosage médian en monothérapie) 1000 mg/m ² en association		Réponse globale	20%	
				Réponse complète	11%	
				Toxicité	Hématologique	
Kuruvilla 2006[2]	Association GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatine) vs mini BEAM N= 68 patients Rétrospective	GDP : N=34 Mini BEAM : N=34	1.8 ans	Traitement	GDP	Mini BEAM
				Taux de réponse globale	62%	68%
				Survie sans progression	74%	35%
				Survie globale	91%	82%
Ng 2005 [3]	N= 41 patients Combinaison Gemcitabine, Cisplatine et Methylprednisone Lymphome Hogkinien et non Hodgkinien			Réponse globale	79%	
				Réponse complète	21%	
				Anémie grade III/IV	17.1%	
				Neutropénie grade III/IV	61%	
				Thrombocytopénie grade III/IV	53.7%	
Baetz 2003 [4]	Combinaison GDP N= 23 patients Phase II	1000mg/m ² J1-J8 3 semaines		Taux de réponse	69.5%	
				Réponse complète	N=4	
				Réponse partielle	N=12	
				Maladie stable	N=7	
				Effets secondaires	Neutropénie de grade 3 : 8.6% Thrombocytopénie de grade 3 : 13%	
Chau 2003 [5]	Combinaison gemcitabine, cisplatine, methylprednisolone N= 21 patients	1000mg/m ² J1-J8-J15		Taux de réponse	80%	
				Réponse complète	N=5	
				Réponse partielle	N=11	
				Survie globale à 1 an	60.8%	
				Effets secondaires	Pas de neutropénie, thrombocytopénie	

Todd 2009 [6]	Lymphome hodgkinien en rechute ou réfractaire N= 17	Gemcitabine Cisplatine Dexaméthasone	22 mois	Réponse globale	94%
				Réponse complète	65%
				Neutropénie fébrile	0
				Survie estimée à 2 ans	88%

Lymphome non Hodgkinien B indolent en 2^{ème} ligne en association avec la vinorelbine ou les sels de platine

Dans les situations de seconde ligne, les associations avec les dérivés du platine ou la vinorelbine [7 à 16] ont montré des taux de réponse variant de 33 à 83%. Cependant les schémas thérapeutiques différents et la petite taille des échantillons de patient apportent un niveau de preuve clinique insuffisant.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Corazzelli 2006 [7]	Combinaison gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatine, rituximab N= 14 patients Etude pilote	1000mg/m ²		Réponse globale Survie à 6 mois	77%
				Réponse complète	N=7
				Réponse partielle	N=3
				Survie sans échec à 6 mois	79.6%
Di Renzo 2006 [8]	Combinaison vinorelbine, gemcitabine, procarbazine, prednisone Phase II N= 69 patients			Réponse complète	23%
				Survie sans rechute à 3 ans	40%
				Survie globale à 3 ans	25%
Müller- Beissenhirtz 2005 [9]	Combinaison vinorelbine, gemcitabine, prednisone Phase II N= 15 patients	1000mg/m ² J1-J8 3 semaines		Réponse complète	33% (N=5)
				Réponse partielle	20% (N=3)
				Taux de survie médián	13.8 mois
				Effets secondaires	Leucopénie : 58% Thrombocytopé- nie : 33% Anémie : 17%
Papageorgiou 2005 [10]	Combinaison gemcitabine, vinorelbine Phase II N= 22 patients	1000mg/m ²	44 mois	Réponse complète	14%
				Réponse partielle	36%
				Temps de progression médián	8.1 mois
				Taux de survie médián	12.9 mois

Crump 2004 [11]	Phase II N= 51 Lymphome diffus à cellules B larges Combinaison : Gemcitabine, dexaméthasone et Cisplatine	1000mg/m ²		Réponse globale	49%	
				Réponse complète	16%	
				Réponse partielle	33%	
				Neutropénie grade III	24%	
				Neutropénie grade IV	4%	
				Neutropénie fébrile	14%	
El Gnaoui 2007 [12]	R-Gemox LMNH en rechute ou réfractaire N=46 Lymphome à cellules B	1000 mg/m ²	Médian : 28 mois	Réponse globale	83%	
				Survie globale	66%	
Corazelli 2009 [13]	Phase II Lymphome non hodgkinien B en rechute ou réfractaire En association GEMOX (N= 30) vs. R-GEMOX (N= 32) N= 62	Gemcitabine : 1 200 mg/m ² Oxaliplatine : 120 mg/m ² Rituximab : 375 mg/m ²			GEMOX	R- GEMOX
				Réponse globale	57%	78%
				Réponse complète	30%	50%
				Neutropénie grade 3/4	57%	47%
				Thrombocytopénie grade 3/4	26%	17%
				Survie sans échec à 42 mois	7%	28%
Survie globale	7%	37%				

Lymphome T périphérique

L'activité de la gemcitabine en 1^{ère} ligne ou en rechute/réfractaire en association dans les lymphomes T périphériques a été mise en évidence. Cependant, des études plus larges de phase III sont nécessaires pour garantir ces résultats.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Spencer 2007 [17]	Etude pilote Gemcitabine + Vinorelbine +Filgrastim N= 40 Rechute et réfractaire	1000 mg/m ²	Réponse globale	75%
			Survie globale à 2 ans	50%
			Neutropénie fébrile	6%
Arkenau 2007 [18]	Phase II Gemcitabine + Cisplatine + methylprednisolone N=16		Réponse complète	19%
			Réponse partielle	50%
Kim 2006 [19]	Phase II CHOP + Etoposide + Gemcitabine 1 ^{ère} ligne N= 26	600 mg/m ²	Réponse complète	57.7%
			Réponse partielle	15.4%
			Survie globale à un an	69.6%
			Neutropénie fébrile	15.4%
			Neutropénie grade 4	53.8%

Zinzani 2009 [20]	Lymphome T périphérique non spécifié et mycosis fungoïdes prétraité Monothérapie N= 39 (20 et 19)	Gemcitabine : 1200 mg/m ²	Réponse globale	51%
			Réponse complète	23%
			Réponse partielle	28%
			RC mycosis fungoïdes	16%
			RP mycosis fungoïdes	32%
			RC lymphome T	30%
			RP lymphome T	25%

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Validire P, et al. A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs*. 2008 Mar; 19\(3\): 309-15](#)
2. [Kuruville J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106\(2\):353-60.](#)
3. [Ng M, Waters J, Cunningham D, Chau I, Horwich A, Hill M, Norman AR, Wotherspoon A, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone \(GEM-P\) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92\(8\):1352-7.](#)
4. [Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J, Meyer R, Crump M. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003 Dec;14\(12\):1762-7.](#)
5. [Chau I, Harries M, Cunningham D, Hill M, Ross PJ, Archer CD, Norman AR, Wotherspoon A, Koh DM, Gill K, Uzzell M, Prior Y, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy \(GEM-P\) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120\(6\):970-7.](#)
6. [Todd T, et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting: a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma? *Ann Hematol*. 2009 Nov;88\(11\):1107-12](#)
7. [Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Cioppa PD, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab \(R-GIFOX\), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol*. 2006 May;17\(suppl 4\):iv18-iv24.](#)
8. [Di Renzo N, Brugiarelli M, Montanini A, Vigliotti ML, Cervetti G, Liberati AM, Luminari S, Spedini P, Giglio G, Federico M. Vinorelbine, gemcitabine, procarbazine and prednisone \(ViGePP\) as salvage therapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma \(NHL\): results of a phase II study conducted by the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. *Leuk Lymphoma*. 2006 Mar;47\(3\):473-9.](#)
9. [Muller-Beissenhertz H, Kasper C, Nuckel H, Duhrsen U. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol*. 2005 Nov;84\(12\):796-801.](#)
10. [Papageorgiou ES, Tsigotitis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilas G, Papageorgiou S, Economopoulos T; Hellenic Cooperative Oncology Group. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol*. 2005 Aug;75\(2\):124-9.](#)
11. [Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, Imrie K, Myers R, Adams G, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J, Meyer R. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group \(NCIC-CTG\). *Cancer*. 2004 Oct 15;101\(8\):1835-42.](#)
12. [El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Divine M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007 May 11; on line.](#)
13. [Corazzelli G, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemoth Pharmacol*. 2009 oct;64 \(5\):907-16.](#)

14. [Sampol A, Rodriguez J, Galmes B, Gutierrez A, Besalduch J. Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in a patient with progressive refractory mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2004 Jun;45\(6\):1289-91.](#)
15. [Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Fernandez R. Gemcitabine and cisplatin in refractory malignant lymphoma. Oncology. 2004;66\(3\):197-200.](#)
16. [Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, Rontogianni D, Fountzilas G, Raptis S. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. Leuk Res. 2003 Dec;27\(12\):1097-9.](#)
17. [Spencer A, et al. Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim. Intern Med J. 2007 Nov; 37 \(11\):760-6](#)
18. [Arkenau HT, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. Haematologica. 2007 feb; 92 \(2\): 271-2](#)
19. [Kim JG, et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine \(CHOP-EG\) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. Cancer Chemothe Pharmacol. 2006 Jul; 58 \(1\):35-9](#)
20. [Zinzani PL, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2009 Nov3.](#)
21. [Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol. 2001 Apr;113\(1\):185-7.](#)
22. [Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, Orcioni GF, Ascani S, Simoni R, Pileri SA, Tura S. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000 Jul;18\(13\):2603-6.](#)

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%
				Infection grade III-IV	15.4%
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 ² /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 ² J1 à J5 toutes les 4 semaines (2 à 6 cycles) Rituximab : 375 mg/m ²			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 ² Cladribine : 0.12 mg/kg Cycliphosphamide : 250 mg/m ²	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				

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.](#)

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	2décès 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 ² /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 ² J1 à J5 toutes les 4 semaines (2 à 6 cycles) Rituximab : 375 mg/m ²			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 ² Cladribine : 0.12 mg/kg Cyclophosphamide : 250 mg/m ²	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 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

LLC en première ligne : 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.

Les résultats semblent encourageants mais d'autres études sont nécessaires 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 ² Alemtuzumab : 30 mg 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	

Lymphomes non hodgkiniens de bas grade prétraités ou non

Autres lymphomes non Hodgkiniens de bas grade : pas d'utilisation en raison de l'absence d'éléments documentés. Une étude de phase II datant de 1998 présente des résultats concluant d'une activité limitée [5].

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 valider cette combinaison.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Gallamini 2007 [6]	Phase II Prospective Multicentrique N= 24 En association avec CHOP 1 ^{ère} ligne	30 mg	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 [7]	Phase II N=20 Association avec CHOP 1 ^{ère} ligne	30 mg	Réponse globale	80%
			Réponse complète	65%
			Réponse partielle	15%
			Survie sans événements à un an	43.3%
			Neutropénie	55%
			Réactivation CMV	25%
			Décès lié au traitement	2 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. 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
3. 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.
4. 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.
5. Lundin J, et al. Campath-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. J Clin Oncol. 1998 Oct; vol 16: 3257-63
6. 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
7. 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
8. 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.

Lymphome CD20⁺ associé au VIH

L'utilisation d'une association rituximab à la chimiothérapie chez les patients atteints de lymphome et infectés par le virus VIH a été peu évaluée. Une étude a rapporté un meilleur taux de réponse avec R-CHOP mais une incidence d'infections plus élevée se traduisant par une surmortalité dans ce groupe (14% versus 2%). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres études, cependant non contrôlées, où l'EFS et la survie semblaient améliorées par l'association Rituximab-chimiothérapie.

Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du rituximab dans cette situation est donc incertain et doit être évalué en fonction du statut immunitaire du patient [4]. Si ce traitement est utilisé, il doit être associé à une prophylaxie anti-infectieuse et une surveillance clinique accrue.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Kaplan 2005 [1]	Phase III Randomisée R-CHOP vs. CHOP N=150	375 mg/m ²	Médian 137 semaines	Traitement	R-CHOP CHOP
				Réponse complète	57.6% 47%
				Temps de progression	125 sem 85 sem
				Survie sans progression	45 sem 38 sem
				Survie globale	139 sem 110 sem
				Décès liés au traitement	14% 2%
Spina 2005 [2]	Phase II 3 études poolées N=74 R-CDE (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Etoposide)			Réponse complète	70%
				Survie sans échec à 2 ans	59%
				Survie globale	64%
				Infection opportuniste	14%
				Infection non opportuniste	23%
				Décès liés à l'infection	8%
Tirelli 2002 [3]	Phase I/II N=30 R-CDE	375 mg/m ²	Median: 9mois	Réponse complète	86%
				Réponse partielle	4%
				Survie à 2 ans	80%
				Survie sans progression	79%
				Neutropénie	79%
				Anémie	45%
				Thrombocytopénie	34%
				Infection bactérienne	34%
				Infection opportuniste	7%
				Mortalité	14%
Boue 2006 [4]	Phase II Multicentrique N=61 R-CHOP			Réponse complète	77%
				Réponse partielle	5 patients
				Survie globale à 33 mois	43 patients
				Survie à 2 ans	75%
				Neutropénie	9 patients
				Anémie	16 patients
				Thrombocytopénie	5 patients
				Décès	18 patients

Ribera 2008 [5]	Phase II Lymphome diffus à larges cellules B associé au VIH En association R-CHOP N= 81			Réponse complète	69%
				Survie sans maladie à 3 ans	77%
				Survie globale à 3 ans	56%
				Neutropénie	48%
				Infection	10%
				Décès infectieux	7 pts

Autres lymphomes B CD20+ [lymphomes folliculaires, du manteau, et de type Poppema]

Lymphome folliculaire en 1° ligne et en monothérapie

Dans trois études de phases II avec 50, 78 et 39 patients [6 à 8], 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 et il n'est pas toujours accepté par le patient. Il n'y a pas d'essai randomisé en cours actif dans cette indication en France.

Enfin, un traitement d'entretien dans cette situation n'est pas validé.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Hainsworth 2000 [6]	N= 39	375 mg/m ² 4 semaines		Réponse globale	64%
				Réponse complète	15%
				Effets secondaires	Toxicité de grade 3-4 liée à la perfusion : 1 patient
Colombat 2001 [7]	N=50 1° ligne	375 mg/m ² 4 semaines		Taux de réponse à 1 mois	73%
				Réponse complète	13 patients
				Réponse partielle	23 patients
				Maladie stable	10 patients
Ghielmini 2000 [8]	N=78	375 mg/m ² 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 [9-10]. Ce ratio efficacité/toxicité peut représenter une option dans une situation qui est une impasse thérapeutique. Cependant des études plus larges sont nécessaires pour valider cette utilisation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Coiffier 1998 [9]	Phase II Prospective Randomisée N=54 Groupe A (N=28) vs. Groupe B (N=26)	Groupe A : 375 mg/m ² Groupe B : 375mg/m ² suivi de 500mg/m ²	Traitement	Pas de différence significative
			Réponse complète	9%
			Réponse partielle	22%
			Réponse globale	31%
			Temps de progression	246 jours
Foran 2000 [10]	Phase II Multicentrique N=131 MCL non prétraité N=34 MCL prétraité N=40	375mg/m ²	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 [12-13]. 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 [11] 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).

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Fayad 2007 [11]	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 [12]	Phase II N=40 Rituximab - CHOP			Réponse complete	48%
				Réponse partielle	48%
				Survie sans progression	16.6 mois

Lenz 2005 [13]	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 [14]	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 mois
				Survie globale à 3 ans	83%	77%
Romaguera 2006 [15]	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 [16]	Phase II Lymphome du manteau en 1 ^{ère} 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 [17]	Phase II Lymphome du manteau en 1 ^{ère} 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%	

Maladie de Hodgkin CD20⁺ 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 [18]	Phase II N= 14	375 mg/m ²	Médian : 12 mois	Réponse globale	86%
				Réponse complète	8 patients
				Réponse partielle	4 patients
Ekstrand 2003 [19]	Phase II N= 22	375 mg/m ²	Médian : 13 mois	Réponse globale	100%
				Réponse complète	41%
				Réponse complète non confirmée	5%
				Réponse partielle	54%
Schulz 2008 [20]	Phase II Lymphome CD20+ de type Poppema En rechute ou réfractaire Monothérapie N= 15	Rituximab : 375 mg/m ²	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 [21]	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 ² (bras A) ou 1.6 mg/m ² (bras B) Rituximab : 375 mg/m ² (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%
				Thrombocytopenie	10%	0%
				Neuropathie périphérique	10%	5%
				Diarrhée	7%	14%

Salar 2009 [22]	MALT 1 ^{ère} ligne En association rituximab + fludarabine N= 22 (12 lymphomes gastriques et 10 lymphomes MALT extragastriques)	Rituximab : 375 mg/m ² Fludarabine : 25 mg/m ²	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 [23]	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%	
			Aplasie 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%	

Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie

Il existe dans la littérature des arguments de l'activité limitée du rituximab, même à dose élevée, en monothérapie dans les leucémies lymphoïdes chroniques [31-32]. Les résultats en termes de réponse globale, réponse complète et survie sans progression sont inférieurs aux associations de chimiothérapie [33]. En conséquence, au regard des données recueillies dans les essais cliniques, son utilisation en monothérapie ne doit pas être envisagée et son utilisation constituerait une perte de chance pour le patient en comparaison des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. Blood. 2005;106:1538-1543.](#)
2. [Spina, M., U. Jaeger, et al. \(2005\). "Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials." Blood 105\(5\): 1891-7.](#)
3. [Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncology. 2006](#)
4. [Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. Recent Results Cancer Res. 2002;159:149-153.](#)
5. [Ribera JM, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol. 2008 Feb;140\(4\):411-9.](#)

6. [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.](#)
7. [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.](#)
8. [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.](#)
9. [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.](#)
10. [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.](#)
11. [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](#)
12. [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.](#)
13. [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.](#)
14. [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](#)
15. [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.](#)
16. [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.](#)
17. [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.](#)
18. [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.](#)
19. [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.](#)
20. [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.](#)
21. [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.](#)
22. [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.](#)
23. [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.](#)
24. [Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. AIDS. 2003;17:137-138.](#)
25. [Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood. 2005;105:1891-1897.](#)

26. [Manfredi R, Tadolini M, Fortunato L, Calza L, Marinacci G, Chiodo F. Rituximab alone proves effective in the treatment of refractory, severe stage III AIDS-related non-Hodgkin's paediatric lymphoma. AIDS. 2003;17:2146-2148.](#)
27. [Rey J, Charbonnier A, Schiano de Colella JM, et al. Intensive chemotherapy with rituximab is safe and effective in AIDS non-Hodgkin's lymphoma. AIDS. 2003;17:2006-2007.](#)
28. [Schulz H, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma \(review\). The Cochrane Collaboration. 2008, Issue 3](#)
29. [Willis H, Navarro and Lawrence D. Kaplan. AIDS-related lymphoproliferative disease. Blood. 2006;107: 13-20.](#)
30. [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.](#)
31. [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](#)

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^{ère} ligne en association avec le cyclophosphamide et le rituximab avec des taux de réponses satisfaisants [21]. 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 ²		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 ² J1 Toutes les 3 semaines		Réponse globale	74%
				Réponse complète	4 patients
				Neutrocytopénie	35%
				Thrombocytopénie	30%
Johnson 1998 [3]	Phase I/II N=29 Pentostatine	2 mg/m ² 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 ² / 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 ² / 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 ² 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 ²		Réponse globale	3 patients
				Réponse complète	2 patients
				Réponse partielle	1 patient
				Durée de survie médiane	19 mois

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 [9 à 16]. Les taux de réponse varient de 23% à 71% (donc 25% de rémission complète dans un essai) [13]. Certains autres sous types de lymphomes semblent aussi avoir une sensibilité particulière à ces traitements, comme les ATL associés à l'HTLV-1 [11].

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 [10]	Phase II N=18 Pentostatine T-LNH	5 mg/m ² /j Toutes les 4 semaines	Réponse complète	7%
			Réponse partielle	43%
			Survie sans progression	6 mois
Tsukasaki 2003 [11]	Phase II Multicentrique N= 62 Lymphome T agressif Vincristine + doxorubicine + etoposide + prednisolone + pentostatine	5 mg/m ² 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%			
Note : ne recommande pas le traitement				

				T-LLC	Sézary	MF	LT
Ho 1999 [12]	Phase II EORTC trial N=92 T-LLC: N=28 Syndrome de Sézary: N=26 Mycosis Fungoïdes N=26 Lymphome zone T : N=12 Pentostatine	4 mg/m ² / semaine 3 semaines	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 [13]	N=28 Lymphome cellule T cutané Pentostatine	3.75 à 5 mg/m ² /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 [14]	Phase II N=41 Mycosis fungoïdes et syndrome de Sézary Pentostatine + interféron alpha	4 mg/m ² /j 3 jours	Réponse globale	41%			
			Réponse complète	2 patients			
			Réponse partielle	15 patients			
			Survie sans progression médiann	13.1 mois			
			Cardiomyopathie	1 patient			
			Dysfonction pulmonaire aiguë et chronique	4 patients			
			Herpes zoster	7 patients			
			Staphylocoque	6 patients			
Dearden 2000 [15]	N=29 Lymphome T cutané Syndrome de sézary : N=16 Mycosis fungoïdes :N=5 Autres : N=8	4 mg/m ² /semaine Toutes les 4 semaines	Réponse globale	35%			
			Réponse globale syndrome de sérazy	62%			
			Intervalle sans maladie	9 mois			

Lymphome B indolent en rechute ou réfractaire

Une étude de phase II en monothérapie rapporte un faible taux de réponse (17%) [20]. 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%) [17 à 19].

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 [17]	Phase II N=17 (14 maladie de Waldenstrom et 3 lymphomes lymphoplasmatiques) Pentostatine + cyclophosphamide +/- rituximab	4 mg/m ²	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 [18]	Etude pilote N=24 Pentostatine + mitoxantrone + rituximab	4 mg/m ² 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 [19]	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 [20]	Phase II EORTC trial N=37 Pentostatine	4 mg/m ² 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. [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.](#)
10. [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.](#)
11. [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.](#)
12. [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.](#)
13. [Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. J Clin Oncol. 1999 Oct;17\(10\):3117-21.](#)
14. [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.](#)
15. [Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Oncology \(Huntingt\). 2000 Jun ; 14 \(6 Suppl 2\) : 37-40.](#)
16. [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.](#)
17. [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.](#)
18. [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.](#)
19. [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.](#)
20. [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.](#)
21. [Kay N, et al. Combination chemimmunotherapy 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.

Auteur	Type Etude	Posologie	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%
				Thrombocytopenie	44%
Harada 2009 [4]	Syndrome myélodysplasique 5q- avec risque d'anémie de bas grade et intermédiaire N= 11 (5 pts 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 myélodysplasique 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	
			Durée médiane de réponse complète	11.5 mois	

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
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.](#)

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].

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](#)

Lymphome du manteau en échec ou en rechute d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Le lymphome du manteau en rechute d'une 2^{ème} 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.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Kane 2007 [1]	Phase II Multicentrique N= 155	1.3 mg/m ² 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 ² 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 ² 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 ² J1-J4-J8-J11 Toutes les 3 semaines		Thrombocytopénie	22 pts
				Fatigue	10 pts
				Neuropathie périphérique	3 pts
				Efficacité Lymphome Manteau	
				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 ² Cytarabine : 750-2000 mg/m ² Dexamethasone : 40 mg		Réponse objective	4 pts
				Réponse complete	2 pts
				Survie sans progression médiane	5 mois
				Survie globale	15.5 mois
O'Connor 2009 [6]	Phase II Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire Monothérapie N= 40	Bortezomib		Toxicité hématologique grade 3-4	100%
				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%
				Patients répondeurs	
				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%
				Patients réponse complète	
				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 ²	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%
			Thrombocytopénie	11%
			Décès lié au traitement	3%

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.](#)

Lymphome non Hodgkinien en 1^{ère} ligne

Les seules évaluations comparatives de l'idarubicine IV dans les lymphomes sont défavorables à ce médicament.

En effet 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^{ère} ligne [1].

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

Les résultats étant inférieurs au traitement de référence, l'administration de ce produit dans les lymphomes non hodgkiniens en 1^{ère} ligne constitue donc une perte de chance pour le patient.

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 \(lomustine\), 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

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-](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « hémato » :

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

Xavier ARMOIRY, Pharmacien, Bron
David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble
Alain ASTIER, Pharmacien, Créteil
David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble
Thierry CONROY, Oncologue médical, Nancy
Stéphane CULINE, Oncologue médical, Créteil
Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen

Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes
Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon
Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris
Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin Bicêtre
Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers
Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux
Jean-François LATOUR, Pharmacien, Lyon
Claude LINASSIER, Onco-hématologue, Tours
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon
Michel MARTY, Oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacien, Paris
Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice
Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier
Christine PIVOT, Pharmacien, Lyon
Eric PUJADE-LAURAIN, Oncologue médical, Paris
Marie-Claude SAUX, Pharmacien, Pessac
Marie-Christine WORONOFF, Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Didier BLAISE, Onco-hématologue, Marseille
Emmanuelle FOUGEREAU-SERAPINI, Pharmacien, Marseille
Mauricette MICHALLET, Onco-hématologue, Lyon
Catherine SEBBAN, Onco-hématologue, Lyon

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

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 28 janvier 2010 présidé par Michel Marty, le *Comité de Qualification* du 16 février 2010 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 11 mars 2010 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

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

HAS : La Commission de Transparence du 10 mars 2010 présidée par le Pr. 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
Chargés de Mission Médicaments : Gisèle Do Outeiro, Médecin et Benoît Mourlat, Pharmacien.