

Utilisation de la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire

Outil d'aide à la décision

Novembre 2015

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par

Marie-Christine Paquin et Philippe Bouchard

Avec la collaboration du

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Marie-Christine Paquin, Ph. D.
Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Collaborateurs

D' Olivier Dumas, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec
D^{re} Isabelle Fleury, hémato-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
D' Bernard Lemieux, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame du CHUM

Coordination

Jim Boulanger, Ph. D.

Soutien documentaire

Micheline Paquin, technicienne en documentation

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Madeleine Fex

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015

Bibliothèque et Archives Canada, 2015

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-74466-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation de la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire. Rapport rédigé par Marie-Christine Paquin et Philippe Bouchard. Québec, Qc : INESSS; 2015. 46p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS (jusqu'au 2 juillet 2014)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Vanessa Dufour, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

M. Hugo Garneau, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du Groupe d'étude en oncologie du Québec

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour le présent rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Kelly Davison, hémato-oncologue, CUSM

D^r Jean-Francois Larouche, hémato-oncologue, CHU de Québec, Hôpital Enfant-Jésus

D^r Nicolas Raymond, hémato-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval

Déclaration d'intérêts

D^{re} Isabelle Fleury a participé à un comité consultatif et a reçu des honoraires pour des conférences médicales de Lundbeck, de Janssen et de Roche.

D^r Bernard Lemieux a participé à un comité consultatif et a reçu des honoraires pour des conférences médicales de Lundbeck et de Roche.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	i
EN BREF.....	ii
RÉSUMÉ.....	iv
SUMMARY.....	vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	x
1. INTRODUCTION.....	1
2. MÉTHODOLOGIE.....	5
2.1 Question clinique.....	5
2.2 Revue de la littérature.....	5
2.3 Niveaux de preuve et grades de recommandation.....	5
2.4 Rédaction, révision et adoption.....	5
3. RÉSULTATS.....	6
3.1 Sélection des études.....	6
3.2 Résultats de la revue des données probantes.....	6
3.2.1 Définitions.....	6
3.2.2 Évaluation de la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention d'un lymphome folliculaire indolent.....	6
3.2.3 Évaluation de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent récidivant.....	12
3.2.4 Évaluation de la bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent réfractaire au rituximab.....	18
3.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique.....	23
3.3.1 Guides de pratique clinique.....	23
3.3.2 Revue systématique.....	24
3.3.3 Consensus d'experts.....	25
4. DISCUSSION.....	27
5. CONCLUSION.....	36
6. CRITÈRES D'UTILISATION.....	37
ANNEXE A Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO ⁹	38
ANNEXE B Études répertoriées sur ClinicalTrials.gov.....	39
RÉFÉRENCES.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Indice pronostique FLIPI pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire.....	2
Tableau 2	Sommaire des études de phase III évaluant la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention d'un LNHi.....	11
Tableau 3	Sommaire des études prospectives évaluant la bendamustine en monothérapie ou en combinaison pour le traitement d'un LNHi récidivant	17
Tableau 4	Sommaire des études prospectives évaluant la bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un LNHi réfractaire au rituximab.....	22
Tableau 5	Options de traitement des patients atteints d'un LNHi récidivant	32
Tableau 6	Options de traitement des patients atteints d'un LNHi réfractaire au rituximab	34
Tableau B-1	Sommaire des études cliniques répertoriées sur ClinicalTrials.gov évaluant la bendamustine comme traitement de première intention.....	39
Tableau B-2	Sommaire des études cliniques répertoriées sur ClinicalTrials.gov évaluant la bendamustine comme traitement d'un LNHi récidivant.....	40

PRÉFACE

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) forment un groupe hétérogène de plus de 40 malignités lymphoprolifératives qui démontrent divers comportements et réponses par rapport aux traitements disponibles. Ces maladies sont graves et les solutions de remplacement en matière de soins présentent un profil de toxicité non négligeable et des gains thérapeutiques parfois modestes.

Utilisée pour la première fois il y a plus de cinquante ans et homologuée par Santé Canada pour le traitement de diverses pathologies hémato-oncologiques, la bendamustine est inscrite à la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, de stade B ou C de Binet. À ce jour, et malgré une étude de grande qualité publiée en 2013, le fabricant n'a pas soumis les données afin que la bendamustine soit homologuée par Santé Canada pour le traitement du lymphome folliculaire indolent, maladie incurable et deuxième sous-type de LNH le plus diagnostiqué. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ne peut pas, tel que le stipule l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, évaluer un médicament pour fins d'inscription à la *Liste des médicaments - Établissements* s'il n'a pas obtenu son homologation par les autorités fédérales.

Toutefois, les cliniciens peuvent, dans le cadre de l'article 116, soumettre une demande d'accès à ce médicament s'il y a nécessité médicale particulière. Actuellement, il semble exister une grande disparité dans les traitements offerts aux patients, résultant d'une interprétation variable de l'ampleur des gains cliniques pouvant être liés à l'utilisation de la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire indolent au sein des différents conseils des médecins, dentistes et pharmaciens des établissements du Québec. Cette situation risque d'engendrer une hétérogénéité et une iniquité d'accès quant à cette thérapie dans les différents établissements du Québec.

Compte tenu de ces circonstances exceptionnelles, l'INESSS propose un outil d'aide à la décision qui fait état de la documentation scientifique pertinente et d'un consensus d'experts du domaine pour guider les décisions des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens des établissements qui se verront acheminer les demandes de traitement pour nécessité médicale particulière pour l'usage de la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire indolent.

Luc Boileau, M.D., M. Sc. Adm. S., FRCPC
Président-directeur général

EN BREF

Dans la plupart des cas, le lymphome folliculaire indolent avancé est une maladie incurable. À ce jour, il n'y a pas de traitement standard unique de première intention ni de la maladie récidivante. Au Québec, les régimes de chimiothérapie privilégiés pour le traitement de première intention sont R-CVP et R-CHOP. Le traitement de la maladie récidivante dépend de la réponse obtenue suivant le premier traitement et peut inclure la réutilisation d'une thérapie antérieure efficace ou une thérapie évitant la résistance croisée lors de récurrence précoce. Cet outil d'aide à la décision fait état de la documentation scientifique pertinente à l'utilisation de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab (BR) pour le traitement de première intention et de la maladie récidivante en appui aux évaluations des comités de pharmacologie des établissements.

Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en janvier 2015 a été réalisée dans l'outil de recherche PubMed et dans les abrégés de conférences de l'American Society of Hematology (ASH). Neuf articles et 4 abrégés ont été retenus pour l'élaboration de cet outil d'aide à la décision. Les résultats ont démontré que la combinaison BR est un traitement de première intention efficace pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent et semble être équivalent ou supérieur aux traitements standards R-CHOP et R-CVP en ce qui a trait à la survie sans progression. Pour la maladie récidivante, les résultats de l'étude de phase III StiL NHL-2 présentés au congrès de l'ASH en 2014 démontrent une survie sans progression et une survie globale nettement supérieures en faveur du traitement BR par rapport à la combinaison fludarabine rituximab (FR). Chez les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab, pour qui peu d'options de traitement sont disponibles, la bendamustine en monothérapie est une option de traitement relativement efficace. Elle est toutefois associée à des toxicités importantes chez cette population de patients ayant déjà reçu plusieurs traitements.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour et l'avis des experts, l'utilisation de la bendamustine est reconnue dans les indications suivantes :

1. Pour le traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, CD20 positif, nécessitant un traitement et ayant un statut de performance de l'OMS de 0 à 2, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est une des options de traitement recommandées (recommandation de grade A).
2. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie récidivante nécessitant un traitement, n'ayant jamais reçu le rituximab antérieurement ou ayant obtenu une rémission d'au moins 6 mois suivant le dernier traitement incluant le rituximab, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est l'une des options de traitement indiquées (recommandation de grade B).
3. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie ayant progressé pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab (maladie réfractaire au rituximab) et nécessitant un traitement, la bendamustine en monothérapie (120 mg/m², administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines) est une option de traitement qui démontre des résultats d'ampleur cliniquement significatifs (recommandation de grade B).

4. Un patient atteint d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV devrait être exposé à la bendamustine au cours de son traitement (recommandation de grade D). Le positionnement de la molécule dans le parcours thérapeutique du patient reste à la discrétion du médecin traitant. Il est raisonnable de préférer l'utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab en première ligne ou en maladie récidivante alors que la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.

RÉSUMÉ

Contexte et objectifs

La Société canadienne du cancer estime que 1 810 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) seront diagnostiqués au Québec en 2015 (8 200 cas au Canada) et que 690 décès seront enregistrés (2 650 au Canada). L'incidence de la maladie augmente avec l'âge et l'âge médian au diagnostic est de 66 ans. Le lymphome folliculaire est le deuxième sous-type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué et compte pour 25 % des LNH. Les lymphomes dits indolents évoluent habituellement sur plusieurs années alors que les lymphomes agressifs évoluent sur quelques mois. L'évolution des lymphomes folliculaires indolents est caractérisée par des rechutes répétées suivant les traitements : ces lymphomes sont, dans la plupart des cas, incurables. L'objectif du traitement est donc de prolonger la survie sans progression et la survie globale tout en maximisant la qualité de vie des patients. Au Québec, les régimes de chimiothérapie de première intention les plus utilisés sont R-CVP et R-CHOP. Pour le traitement de la maladie récidivante, le choix est basé sur la nature et la réponse obtenue suivant la première thérapie et peut inclure le retraitement avec le même régime pour les patients ayant obtenu une réponse satisfaisante ou avec un régime alternatif évitant la résistance croisée chez les patients dont la maladie a progressé précocement.

La bendamustine possède à la fois les propriétés d'un agent alkylant et celles d'un antimétabolite. Bien que la bendamustine soit utilisée depuis plusieurs années en Allemagne, sa commercialisation a uniquement été approuvée au Canada en 2012 pour le traitement du LNHi à cellules B récidivant n'ayant pas réagi à un traitement à base de rituximab ou encore ayant progressé durant le traitement à base de rituximab ou peu de temps après. Plusieurs organismes (ESMO, NCCN, BCCA) recommandent l'utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab comme traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé nécessitant un traitement et comme option de traitement pour la maladie récidivante. Cependant, la bendamustine n'a pas obtenu son avis de conformité pour ces indications au Canada puisque les études pivots ne satisfont pas aux exigences d'enregistrement de Santé Canada. Aucune autre étude clinique ne sera vraisemblablement menée. Par conséquent, il est impossible pour l'INESSS, en vertu du contexte légal en vigueur au moment de la rédaction de cet outil d'aide à la décision, d'évaluer la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement du LNHi. L'accès à la bendamustine au Québec est laissé à la discrétion et à l'évaluation de chaque centre hospitalier, ce qui occasionne une utilisation très hétérogène.

Cet outil d'aide à la décision fait état de la documentation scientifique pertinente à l'utilisation de la bendamustine en monothérapie et en combinaison avec le rituximab pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire et de la maladie récidivante en appui aux évaluations des comités de pharmacologie des établissements.

Méthode

Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en janvier 2015 a été réalisée dans l'outil de recherche PubMed et dans les abrégés de conférences. Les études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine en monothérapie et en combinaison avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire ont été retenues. Les sites Web d'organismes publiant des

recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts ont également été consultés.

Résultats

La revue de la littérature a permis de répertorier 9 articles scientifiques et 4 abrégés de conférences qui présentent les résultats de 3 études de phase III et de 6 études de phase II.

Pour le traitement de première intention, les résultats de 2 études de phase III démontrent que la combinaison BR est équivalente ou supérieure aux traitements standards R-CVP et R-CHOP en ce qui a trait aux taux de réponse et à la survie sans progression. Des taux de réponse globale et complète de 93 % et de 97 %, et de 40 % et de 31 % ont été observés dans chacune des études. Une seule étude de phase III a présenté des résultats de survie sans progression et de survie globale. La survie sans progression médiane s'est accrue de 38,3 mois et aucune différence n'a été notée au niveau de la survie globale. La combinaison BR a un profil d'innocuité favorable par rapport à R-CHOP et similaire à R-CVP.

Pour le traitement de la maladie récidivante, 2 études de phase II ont évalué la bendamustine en monothérapie et 2 études de phase II et une étude de phase III (StiL NHL-2), présentées sous la forme d'agrégés, ont évalué la combinaison BR. L'étude StiL NHL-2 semble démontrer une survie sans progression et une survie globale nettement supérieures chez les patients traités avec BR comparativement aux patients ayant reçu la combinaison FR. Ces résultats semblent également supérieurs à la bendamustine en monothérapie. Les taux de réponse complète ont varié entre 39 % et 60 %. L'étude StiL NHL-2 a démontré une survie sans progression médiane de 34 mois et une survie globale médiane de 110 mois. Les auteurs de l'étude StiL NHL-2 ont rendu compte des toxicités de la combinaison BR similaires à FR.

Pour le traitement de la maladie réfractaire au rituximab, c'est-à-dire une maladie récidivante pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab, 2 études de phase II semblent démontrer que la bendamustine en monothérapie est relativement efficace chez cette population de patients lourdement prétraités. Les taux de réponse complète ont varié entre 14 % et 23 % et la survie sans progression médiane a varié entre 7,1 et 9,7 mois. Les toxicités associées à ce traitement, principalement d'ordres hématologique et gastro-intestinal, sont importantes, mais tout de même similaires aux autres options de traitement à ce stade de la maladie.

Conclusion

Le traitement de première intention d'un lymphome folliculaire indolent avec la combinaison BR est, selon les études, non inférieur ou supérieur aux traitements standards R-CVP et R-CHOP en ce qui a trait à la survie sans progression. Chez les patients présentant une maladie récidivante, n'ayant jamais reçu ou ayant obtenu une rémission d'au moins 6 mois à la suite d'un traitement incluant le rituximab, la combinaison BR semble être supérieure à FR et à la bendamustine en monothérapie. Toutefois, aucune donnée ne permet d'évaluer l'efficacité de ce traitement chez les patients ayant reçu BR en première intention de traitement. Finalement, chez les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab, la bendamustine en monothérapie est une option de traitement efficace.

Critères d'utilisation

Considérant les données probantes disponibles à ce jour et l'avis des experts, l'utilisation de la bendamustine est reconnue dans les indications suivantes :

1. Pour le traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, CD20 positif, nécessitant un traitement et ayant un statut de performance de l'OMS de 0 à 2, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est une des options de traitement recommandées (recommandation de grade A).
2. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie récidivante nécessitant un traitement, n'ayant jamais reçu le rituximab antérieurement ou ayant obtenu une rémission d'au moins 6 mois suivant le dernier traitement incluant le rituximab, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est l'une des options de traitement indiquées (recommandation de grade B).
3. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie ayant progressé pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab (maladie réfractaire au rituximab) et nécessitant un traitement, la bendamustine en monothérapie (120 mg/m², administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines) est une option de traitement qui démontre des résultats d'ampleur cliniquement significatifs (recommandation de grade B).
4. Un patient atteint d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV devrait être exposé à la bendamustine au cours de son traitement (recommandation de grade D). Le positionnement de la molécule dans le parcours thérapeutique du patient reste à la discrétion du médecin traitant. Il est raisonnable de préférer l'utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab en première ligne ou en maladie récidivante alors que la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.

SUMMARY

Context and objectives

The Canadian Cancer Society estimates that 1 810 new cases of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) will be diagnosed in Québec in 2015 (8 200 cases in Canada) and that 690 deaths will be recorded (2 650 in Canada). The incidence of this disease increases with age, and the median age at diagnosis is 66 years. Follicular lymphoma is the second most frequently diagnosed subtype of NHL and accounts for 25 % of NHL cases. The so-called indolent lymphomas usually take several years to develop, while aggressive lymphomas develop over a few months. The course of the indolent follicular lymphomas is characterized by repeated posttreatment relapses. In most cases, these lymphomas are incurable. The objective of treatment is, therefore, to prolong progression-free survival and overall survival and to maximize the patient's quality of life. In Québec, the first-line chemotherapy regimens used most are R-CVP and R-CHOP. To treat recurrent disease, the choice is based on the nature of and the response to the initial therapy and can include retreatment with the same regimen in patients who have had a satisfactory response or with an alternative regimen to avoid cross-resistance in patients with early disease progression.

Bendamustine possesses both the properties of an alkylating agent and those of an antimetabolite. Although bendamustine has been used in Germany for several years, it was approved only in 2012 for marketing in Canada, for the treatment of relapsed indolent B-cell NHL that has not responded to or that has progressed during or shortly after treatment with rituximab. Some organizations (ESMO, NCCN and BCCA) recommend the use of bendamustine in combination with rituximab as first-line therapy for patients with advanced follicular lymphoma requiring treatment and as a treatment option for recurrent disease. However, bendamustine has not received its notice of compliance for these indications in Canada because the pivotal studies do not meet Health Canada's registration requirements. There will probably not be any other clinical trials. Consequently, INESSS cannot, given the current legal context at the time of writing this decision aids, evaluate bendamustine in combination with rituximab for the treatment of indolent NHL. Access to bendamustine in Québec is left to each hospital's discretion and evaluation, which is resulting in very heterogeneous use.

The objective of this decision aids is to evaluate bendamustine as monotherapy and in combination with rituximab for the first-line treatment of follicular lymphoma and for recurrent disease to support pharmacology committee decisions.

Method

A review of the scientific literature published up to January 2015 was carried out in the PubMed search tool and in conference abstracts. Studies evaluating the efficacy and safety of bendamustine as monotherapy and in combination with rituximab for the treatment of follicular lymphoma were selected. The websites of organizations that publish clinical practice recommendations and expert consensus were consulted as well.

Results

The literature review identified nine scientific articles and four conference abstracts. They present the results of three phase III and six phase II studies.

In the case of first-line treatment, the results of two phase III studies show that the BR combination is equivalent or superior to the standard treatments R-CVP and R-CHOP in terms of response and progression-free survival rates. Overall and complete response rates of 93 % and 97 %, and 40 % and 31 % were observed in these studies. A single phase III study has reported progression-free survival and overall survival results. Median progression-free survival increased by 38,3 months, and no difference was observed for overall survival. The BR combination has a favourable safety profile in comparison with R-CHOP and a similar safety profile to that of R-CVP.

With regard to the treatment of recurrent disease, two phase II studies evaluated bendamustine monotherapy and two phase II studies and one phase III study (StiL NHL-2), which were presented as abstracts, evaluated the BR combination. The StiL NHL-2 study show considerably superior progression-free survival and overall survival in BR-treated patients compared to those treated with the FR combination. These results also seem to be superior to those for bendamustine monotherapy. The complete response rates varied from 39 to 60 %. StiL NHL-2 showed a median progression-free survival of 34 months and a median overall survival of 110 months. The authors of this study reported toxicities with the BR combination similar to those with FR.

As regards the treatment of rituximab-refractory disease, that is, disease recurring during or within the 6 months following therapy that includes rituximab, two phase II studies seem to show that bendamustine monotherapy is relatively effective in this population of heavily pretreated patients. The complete response rates varied from 14 to 23 %, and median progression-free survival varied from 7,1 to 9,7 months. The toxicities associated with this treatment, which are mainly hematologic and gastrointestinal in nature, are serious, but are similar to those of the other treatment options at this stage of the disease.

Conclusion

According to studies, the first-line treatment of indolent follicular lymphoma with the BR combination is non-inferior or superior to the standard treatments R-CVP and R-CHOP in terms of progression-free survival. In patients who have recurrent disease, who have never received treatment that includes rituximab or who have achieved remission of at least 6 months duration following such treatment, the BR combination appears to be superior to FR and to bendamustine monotherapy. However, there are no data for evaluating the efficacy of this treatment in patients who have received BR as first-line therapy. Lastly, in patients with rituximab-refractory disease, bendamustine monotherapy is an effective treatment option.

Indications

Given the evidence available at this time and the expert opinion, the use of bendamustine is recognized:

1. For the first-line treatment of patients with stage III or IV CD20-positive indolent follicular lymphoma requiring treatment and who have a WHO performance status of 0 to 2, combining bendamustine (90 mg/m² on days 1 and 2 of a 4-week cycle) and rituximab (375 mg/m² on day 1 of each cycle) for 6 cycles is one of the recommended treatment options (Grade A recommendation).
2. For patients with stage III or IV indolent follicular lymphoma who have recurrent disease requiring treatment, who are rituximab-naïve or who achieved remission of at least 6 months duration following the last treatment that included rituximab, combining bendamustine (90 mg/m² on days 1 and 2 of a 4-week cycle) and rituximab (375 mg/m² on

day 1 of each cycle) for 6 cycles is one of the indicated treatment options (Grade B recommendation).

3. For patients with stage III or IV indolent follicular lymphoma who have recurrent disease that progressed during or within the 6 months following treatment that included rituximab (rituximab-refractory disease) and who require treatment, bendamustine monotherapy (120 mg/m² administered on days 1 and 2 of a 3-week cycle) is a treatment option that shows clinically significant results (Grade B recommendation).
4. A patient with stage III or IV indolent follicular lymphoma should be exposed to bendamustine during his/her treatment (Grade D recommendation). The positioning of this drug in the patient's treatment trajectory is at the treating physician's discretion. It is reasonable to prefer using bendamustine in combination with rituximab as first-line therapy or in cases of recurrent disease when the disease is not refractory to rituximab.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AHS	Alberta Health Services
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
BCCA	British Columbia Cancer Agency
BR	Bendamustine et rituximab
CCO	Cancer Care Ontario
CÉI	Comité d'évaluation indépendant
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
COP	Cyclophosphamide, vincristine, prednisone
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone
FDA	Food and Drug Administration
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FM	Fludarabine et mitoxantrone
FR	Fludarabine et rituximab
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
HR	Hazard Ratio (rapport de risques instantanés)
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPI	International Prognostic Index
LDH	Lactate déshydrogénase
LF	Lymphome folliculaire
LFi	Lymphome folliculaire indolent
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
LNHi	Lymphome non hodgkinien indolent
MALT	Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NI	Non-infériorité
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NK	Natural Killer

OMS	Organisation mondiale de la Santé
RC	Réponse complète
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
R-CVP	Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone
R-FM	Rituximab, fludarabine, mitoxantrone
RR	Risque relatif
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIE	Italian Society of Hematology
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
SLL	Lymphome lymphocytaire à petites cellules
SSP	Survie sans progression

1. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer (SCC) estime que 1 810 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) seront diagnostiqués au Québec en 2015 (8 200 cas au Canada) et que 690 décès seront enregistrés (2 650 au Canada) [SCC, 2015].

Les LNH sont un groupe de cancers hétérogènes qui se forment majoritairement à partir des lymphocytes B (85-90 %), mais aussi à partir des lymphocytes T et des cellules NK (*Natural Killer*) [Shankland *et al.*, 2012]. Ce type de cancer se développe habituellement dans les ganglions lymphatiques, bien qu'il puisse se présenter dans la plupart des tissus [2]. Selon le programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), l'incidence de la maladie augmente avec l'âge et l'âge médian au diagnostic est de 66 ans [SEER, 2014].

Les lymphomes sont initialement groupés selon l'évolution naturelle de la maladie si elle n'est pas traitée. Ainsi, un LNH indolent (LNHi) évolue sur plusieurs années, un LNH agressif, sur quelques mois, et un LNH très agressif, sur quelques semaines [Connors, 2013]. Les patients atteints d'un LNHi se présentent typiquement avec une lymphadénopathie périphérique de taille variable et au moment du diagnostic, la plupart des patients ont une maladie avancée de stade III ou IV (> 90 %) [Connors, 2013; Shankland *et al.*, 2012]. Les LNHi à cellules B incluent le lymphome folliculaire, le lymphome lymphocytaire à petites cellules (SLL), le lymphome lymphoplasmocytaire et le lymphome de la zone marginale [Connors, 2013].

Le lymphome folliculaire est le deuxième sous-type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué (25 %), après le lymphome diffus à grandes cellules (31 %), un LNH agressif [Kuruville *et al.*, 2015; Anderson *et al.*, 1998; Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997]. Le parcours clinique est très variable d'un patient à l'autre, allant de l'observation avec suivi à l'intervention immédiate selon l'étendue de la maladie lors du diagnostic [Shankland *et al.*, 2012]. Un indice pronostique de survie sans progression pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire a été établi selon la présence de facteurs de mauvais pronostic [Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)] (voir le tableau ci-dessous) [Solal-Céligny *et al.*, 2004]. Toutefois, le FLIPI a été développé avant l'arrivée du rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20, et des études récentes démontrent que la survie globale des patients atteints d'un lymphome folliculaire s'est significativement améliorée depuis que le rituximab est disponible [Liu *et al.*, 2006; Hiddemann *et al.*, 2005; Marcus *et al.*, 2005; Swenson *et al.*, 2005]. Par la suite, le FLIPI2 a été proposé. Les facteurs pronostiques ainsi que les taux de survie globale des patients de chacun des groupes de risque sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 1 Indice pronostique FLIPI pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire

	FLIPI [Solal-Céligny <i>et al.</i> , 2004]	FLIPI2 [Federico <i>et al.</i> , 2009]
FACTEURS PRONOSTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Âge > 60 ans • Stade d'Ann Arbor III-IV • Hémoglobine < 120 g/L • Nombre de régions ganglionnaires atteintes > 4 • LDH supérieure à la normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge > 60 ans • Le plus long diamètre du plus grand ganglion lymphatique > 6 cm • β2-microglobuline sérique plus élevée que la limite supérieure normale • Atteinte de la moelle osseuse • Hémoglobine < 120 g/L
SURVIE GLOBALE		
RISQUE FAIBLE (0-1 facteur)	SG à 5 ans : 91 %* SG à 10 ans : 71 %*	SG à 3 ans : 99 % SSP à 3 ans : 91 %
RISQUE INTERMÉDIAIRE (2 facteurs)	SG à 5 ans : 78 %* SG à 10 ans : 51 %*	SG à 3 ans : 96 % SSP à 3 ans : 69 %
RISQUE ÉLEVÉ (≥ 3 facteurs)	SG à 5 ans : 53 %* SG à 10 ans : 36 %*	SG à 3 ans : 84 % SSP à 3 ans : 51 %

FLIPI : Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH : Lactate déshydrogénase; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

*Données de survie avant l'arrivée du rituximab.

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2008 regroupe les lymphomes folliculaires en deux grandes catégories : grade 1-2-3a (indolent) et grade 3b, qui est pris en charge à la manière d'un lymphome agressif [Jaffe, 2009]. L'évolution des lymphomes folliculaires indolents (LFI) avancés est caractérisée par des rechutes répétées suivant les traitements : ces lymphomes sont, dans la plupart des cas, incurables [Connors, 2013; Aurora et Winter, 2006]. L'objectif primaire du traitement est de contrôler la maladie, tout en minimisant la toxicité, pour améliorer la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie [Van der Jagt *et al.*, 2012].

À ce jour, il n'y a pas de traitement de première intention standard unique pour le traitement du lymphome folliculaire de stade avancé. Les interventions varient entre l'observation vigilante (*watchful waiting*) (18 %), l'utilisation du rituximab en monothérapie (14 %) ou en combinaison avec une chimiothérapie (52 %), la chimiothérapie seule (3 %), la participation à un essai clinique (6 %) et la radiothérapie palliative (6 %) [Friedberg *et al.*, 2009]. Bien que chez les patients asymptomatiques peu d'études aient évalué l'impact de l'initiation de la thérapie au moment du diagnostic par rapport à une stratégie d'observation et de traitement différé, l'apparition de symptômes est généralement l'indication pour débiter une thérapie (critères GELF, BNLI ou SIE/SIES/GITMO) [BC Cancer Agency, 2014; Alberta Health Services, 2013; Dreyling *et al.*, 2011].

Au Canada, les régimes de chimiothérapie de première intention du LF CD20-positif avec critère de traitement les plus utilisés sont la combinaison rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone (R-CVP) et la combinaison rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) [Van der Jagt *et al.*, 2012]. Les résultats d'études de phase III démontrent que l'ajout du rituximab à une chimiothérapie (CHOP ou CVP) procure un meilleur taux de réponse, une prolongation de la durée de la rémission, une réduction du risque d'échec au traitement et une meilleure survie globale [Marcus *et al.*, 2008; Hiddemann *et al.*, 2005]. Les régimes R-CHOP et la combinaison rituximab, fludarabine, mitoxantrone (R-FM) offrent un meilleur bénéfice de survie sans progression que le R-CVP [Federico *et al.*, 2013].

Bien que les traitements actuels permettent de prolonger la survie sans progression, approximativement 60 % des patients atteints d'un LF recevant un traitement de première intention avec R-CHOP auront rechuté après 3 ans [Van der Jagt *et al.*, 2012]. Pour ces maladies récidivantes ou réfractaires, le choix du traitement est basé sur les traitements administrés précédemment et la réponse obtenue [Dreyling *et al.*, 2011]. L'ESMO et les agences canadiennes (BCCA, CCO) recommandent un traitement de la maladie récidivante individualisé. Les options de traitement incluent un anticorps monoclonal (rituximab) seul ou en combinaison avec la chimiothérapie (entre autres, CVP, CHOP, fludarabine, bendamustine, chlorambucil, étoposide), la radioimmunothérapie et la chimiothérapie de haute dose suivie d'une autogreffe ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [BC Cancer Agency, 2014; Alberta Health Services, 2013; Dreyling *et al.*, 2011].

La bendamustine (TREANDA^{MD}, Lundbeck Canada Inc.) possède un groupement moutarde azotée et un groupement benzimidazole analogue aux purines qui lui confère à la fois les propriétés d'un agent alkylant et celles d'un antimétabolite [Derenzini *et al.*, 2014; Hiraoka *et al.*, 2014]. Bien que les mécanismes exacts de son effet antimétabolite ne soient pas connus, la bendamustine active une voie de réparation de l'ADN par excision de base et induit, entre autres, l'activation de la réponse aux dommages à l'ADN et l'apoptose, l'inhibition des points de contrôle mitotique et l'induction de la catastrophe mitotique [Leoni *et al.*, 2008]. Des études *in vitro* ont démontré que la bendamustine n'engendre qu'une résistance croisée partielle avec d'autres agents alkylants et qu'elle est active contre des cellules primaires de LNH réfractaires à la cyclophosphamide et à la doxorubicine [Van der Jagt *et al.*, 2012].

Bien que la bendamustine ait été utilisée pour les premières fois en 1969 pour le traitement du myélome multiple, les études sur l'efficacité et l'innocuité de cette molécule ont seulement débuté dans les années 1990 [Koolwine *et al.*, 2014]. Quelques études de phase II ont été menées sur l'utilisation de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison pour le traitement du LNHi avancé récidivant ou réfractaire [Friedberg *et al.*, 2008; Lissitchkov *et al.*, 2006; Rummel *et al.*, 2005; Heider et Niederle, 2001]. Les résultats prometteurs obtenus ont ensuite mené à des études de phase III randomisées qui ont comparé la combinaison de la bendamustine et du rituximab par rapport à R-CHOP ou R-CVP pour le traitement de première intention du LNHi avancé [Flinn *et al.*, 2014; Rummel *et al.*, 2013].

Le 31 octobre 2008, la FDA américaine a approuvé l'utilisation de la bendamustine pour le traitement du LNHi à cellules B ayant progressé pendant ou dans les 6 mois suivant une combinaison de traitement contenant le rituximab ou le rituximab seul [National Cancer Institute, 2013]. Le 24 août 2012, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'utilisation de la bendamustine pour le traitement du LNHi à cellules B récidivant n'ayant pas répondu à un traitement à base de rituximab ou ayant progressé durant le traitement à base de rituximab ou peu de temps après [Santé Canada, 2012]. Le BC Cancer Agency et l'Alberta Health Services recommandent l'utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab comme traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé nécessitant un traitement et comme option de traitement de la maladie récidivante.

Santé Canada n'a pas évalué la bendamustine dans ces indications puisque les études pivots ne satisfont pas aux exigences, ne permettant pas d'obtenir l'avis de conformité. L'étude pivot n'a pas été effectuée ni subventionnée par le fabricant mais plutôt par un groupe de pairs reconnu et financé par un organisme public de recherche reconnu. À la lumière de l'ampleur des gains cliniques décrits dans l'étude, il ne serait pas éthique de refaire l'étude pour le fabricant dans la présente indication. Par conséquent, il est impossible pour l'INESSS, dans le contexte légal en

vigueur au moment de la rédaction de cet outil, d'évaluer la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première ou de deuxième intention d'un LNHi. Il existe une grande disparité dans l'accès à une telle molécule et l'interprétation des exigences dans les établissements au Québec et cela génère des problèmes d'accès à cette thérapie. Il s'agit d'une maladie grave dont les alternatives thérapeutiques présentent des toxicités avec un gain thérapeutique moindre.

Cet outil d'aide à la décision fait état de la documentation scientifique pertinente à l'utilisation de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire indolent ou pour le traitement d'une maladie récidivante ou réfractaire en appuie aux évaluations des comités de pharmacologie dans les établissements.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1 Question clinique

Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison pour le traitement du lymphome folliculaire indolent à cellules B CD20-positif de stade III-IV.

2.2 Revue de la littérature

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *bendamustine* (MeSH), *non hodgkin lymphoma* et *follicular lymphoma* (MeSH), dans l'outil de recherche PubMed. Aucune limite de date de publication n'a été fixée et la recherche a été effectuée jusqu'au 15 janvier 2015. Seules les études prospectives ont été retenues. Les études présentant uniquement des résultats d'innocuité, sans résultat d'efficacité, n'ont pas été retenues. Seules les études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine en monothérapie et en combinaison avec le rituximab ont été retenues. Les abrégés de communications présentés lors des congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), de l'American Society of Hematology (ASH) ont été consultés. Seuls les abrégés qui incluaient des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts ont également été répertoriés. Notamment, les sites Web des organismes suivants ont été consultés : Alberta Health Services (AHS), British Columbia Cancer Agency (BCCA), Cancer Care Ontario (CCO), Cochrane Library of Systematic Reviews, European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

2.3 Niveaux de preuve et grades de recommandation

Les niveaux de données probantes et grades de recommandation utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation du niveau de données probantes des études et la gradation des recommandations formulées dans la détermination du critère d'utilisation (voir l'annexe A). Dans le cas des abrégés de communications, étant donné que l'information nécessaire pour en évaluer la qualité était manquante, le niveau de données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communications.

2.4 Rédaction, révision et adoption

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent outil d'aide à la décision et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les critères d'utilisation issus du présent document.

3. RÉSULTATS

3.1 Sélection des études

La revue de la documentation scientifique a permis de répertorier 6 publications qui présentent les résultats de 3 études randomisées de phase III sur l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine en combinaison avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire [Flinn *et al.*, 2014; Rummel *et al.*, 2014a; Rummel *et al.*, 2014b; Rummel *et al.*, 2013; Burke *et al.*, 2012; Rummel *et al.*, 2010]. Parmi ces publications, 4 abrégés de communications ont été recensés [Rummel *et al.*, 2014a; Rummel *et al.*, 2014b; Burke *et al.*, 2012; Rummel *et al.*, 2010]. Sept articles qui rendent compte des résultats de 6 études de phase II évaluant la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab ont été répertoriés [Cheson *et al.*, 2010; Kahl *et al.*, 2010; Ohmachi *et al.*, 2010; Friedberg *et al.*, 2008; Robinson *et al.*, 2008; Rummel *et al.*, 2005; Heider et Niederle, 2001].

Sept guides de pratique clinique [Alberta Health Services, 2014; BC Cancer Agency, 2014; Dreyling *et al.*, 2014; National Cancer Institute, 2014; Zinzani *et al.*, 2013; Lopez-Guillermo *et al.*, 2011; Rodriguez-Abreu *et al.*, 2010], 1 revue systématique [Vidal *et al.*, 2012] et 2 consensus d'experts [Kuruvilla *et al.*, 2015; NCCN, 2014] ont également été répertoriés.

La recherche dans la base de données *ClinicalTrials.gov* a permis de répertorier 24 études qui sont en cours, qui sont terminées mais non publiées ou dont le statut est inconnu (voir l'annexe B).

3.2 Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description des études retenues. Les études originales sont présentées en ordre chronologique inverse. Dans certains cas, des abrégés de conférences et une étude de compilation ont été mis dans une suite logique afin de faciliter la compréhension du lecteur.

3.2.1 Définitions

À moins d'indication contraire, les patients devaient avoir un statut de performance de l'OMS de 0 à 2.

3.2.2 Évaluation de la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention d'un lymphome folliculaire indolent

En 2014, **Flinn et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase III (BRIGHT), à devis ouvert, réalisée dans plusieurs centres en Amérique et en Océanie, visant à évaluer la non-infériorité du taux de réponse complète obtenu avec la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) par rapport aux traitements standards rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) ou rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone (R-CVP) pour le traitement de première intention des patients atteints d'un LNHi ou d'un lymphome du manteau CD20-positif (données probantes de niveau I) [Flinn *et al.*, 2014].

L'objectif primaire était d'évaluer la non-infériorité du taux de réponse complète déterminé par un comité d'évaluation indépendant (CÉI). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, le taux de survie sans événement, la survie globale, le taux de réponse globale déterminé par un CÉI, comprenant les réponses complètes et les réponses partielles, la durée de réponse médiane, la qualité de vie et l'innocuité.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de LNHi avec une des histologies suivantes : LF (grade 1 ou 2), lymphome lymphoplasmocytaire, lymphome de la zone marginale ou d'un lymphome du manteau. Les patients devaient avoir une espérance de vie d'au moins 6 mois et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur. Les patients devaient présenter au moins une des caractéristiques suivantes : des symptômes B, une charge tumorale importante, des complications associées au lymphome ou un syndrome d'hyperviscosité attribué à une gammopathie monoclonale.

Entre le 27 avril 2009 et le 31 mars 2012, 447 patients ont été recrutés et stratifiés en fonction du type histologique de lymphome. Les patients étaient classés avant la randomisation dans le groupe CHOP ou CVP, puis aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- Bendamustine et rituximab (BR, n = 224) : La bendamustine (90 mg/m²) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines pendant 6 cycles (ou jusqu'à un maximum de 8 cycles, à la discrétion de l'investigateur).
- Thérapie standard (n = 223) soit R-CHOP (n = 104) ou R-CVP (n = 119) au choix de l'investigateur :
 - CHOP : le cyclophosphamide (750 mg/m²), la doxorubicine (50 mg/m²) et la vincristine (1,4 mg/m², jusqu'à un maximum de 2 mg) étaient administrés au jour 1, et la prednisone (100 mg par jour), pendant 5 jours, selon un cycle de 3 semaines, pendant 6 cycles (ou jusqu'à un maximum de 8 cycles à la discrétion de l'investigateur).
 - CVP : le cyclophosphamide (750 mg/m² jusqu'à un maximum de 1000 mg/m²) et la vincristine (1,4 mg/m², jusqu'à un maximum de 2 mg) étaient administrés au jour 1 et la prednisone (100 mg par jour), pendant 5 jours, selon un cycle de 3 semaines, pendant 6 cycles (ou jusqu'à un maximum de 8 cycles à la discrétion de l'investigateur).

Les patients des deux groupes recevaient 375 mg/m² de rituximab au jour 1 de chaque cycle et aucun traitement de maintien ou de consolidation n'était donné.

Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes. La majorité des patients était atteinte d'un LF (BR : 69 % contre thérapie standard : 72 %) et environ 15 % avaient un lymphome du manteau. Plus de 60 % des patients avaient un statut de performance de l'OMS de 0 et environ le tiers avait un statut de 1. Dans les deux groupes, 68 % des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV et environ 45 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI.

L'objectif primaire avait un devis de non-infériorité (NI) (*weighted Z statistics* : test statistique Z pondéré). Le recrutement de 218 patients par groupe de traitement était nécessaire pour avoir assez de puissance considérant un seuil de NI de 0,88 pour le ratio du taux de réponses complètes (BR contre R-CHOP/R-CVP). La supériorité était évaluée (test de Cochrane-Mantel-Haenszel) si la NI était établie (p inférieur à 0,05, test *two-sided*).

Le taux de réponse globale a été de 97 % pour le groupe BR comparativement à 91 % pour le groupe traitement standard. La combinaison BR a été non inférieure au traitement standard en termes de taux de réponse complète (31 % contre 25 %; RR = 1,26 [IC 95 % : 0,93-1,73], p = 0,0225 pour la NI).

En analyse de sous-groupe non planifiée, les patients atteints d'un lymphome du manteau ont obtenu un taux de réponse complète significativement supérieur avec le traitement BR comparativement au traitement standard (n = 33, 50 % contre 27 %, RR = 1,95 [IC 95 % : 1,01-3,77], p = 0,018, en faveur de BR), alors que pour les LNHi, la non-infériorité n'a pas été atteinte (RR = 1,16 [IC 95 % : 0,81-1,65], p = 0,1289 pour la NI) et pour les lymphomes folliculaires, (RC : 30 % contre 25 %, RR = 1,27 [IC 95 % : 0,87-1,84], p = 0,0569 pour la NI). Aucune donnée de taux de survie sans événement, de survie sans progression ou de survie globale n'a été signalée.

Les patients ont reçu au moins 6 cycles de traitement (BR : 92 %, R-CHOP : 95 %, R-CVP : 88 %). L'intensité moyenne des doses administrées a été d'au moins 96 %, excepté pour la prednisone (93-94 %) et la vincristine (70-73 %). Neuf patients se sont retirés en raison des effets indésirables dans le groupe BR comparativement à 3 patients pour le groupe R-CHOP/R-CVP.

L'évaluation de l'innocuité a été faite pour 103 patients traités avec BR et 98 avec R-CHOP; et 118 patients avec BR et 116 avec R-CVP. La neutropénie et la leucopénie de grades ≥ 3 ont été inférieures pour les patients traités avec BR comparativement aux patients traités avec R-CHOP (neutropénie : 39 % contre 87 %; leucopénie : 32 % contre 72 % ; p < 0,0001 toutes comparaisons). Par contre, la lymphocytopénie a été supérieure pour le groupe BR (61 % contre 33 %, p < 0,0001). Parmi les effets indésirables non hématologiques de tous grades les plus fréquents, BR a été associé à un taux d'incidence inférieure de neuropathies périphériques et d'alopécie comparativement aux thérapies standards (neuropathie : 9-14 % contre 44-47 %, p < 0,0001 ; alopecie : 3-4 % contre 21-51 %, p < 0,0001). Les vomissements et l'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome du relâchement de cytokines, hypersensibilité, choc anaphylactique) ont été plus fréquents chez les patients recevant BR comparativement aux patients recevant R-CHOP (vomissements : 29 % contre 13 %, p < 0,01 ; hypersensibilité : 17 % contre 6 %, p < 0,05).

La lymphocytopénie de grade ≥ 3 a été significativement supérieure pour le groupe BR comparativement au groupe R-CVP (63 % contre 28 %, p < 0001). La nausée, les vomissements et l'hypersensibilité médicamenteuse ont été plus fréquents dans le groupe BR comparativement au groupe R-CVP (nausée : 63 % contre 39 % ; p < 0,01 ; vomissements : 25 % contre 13 %, p < 0,05 ; hypersensibilité : 13 % contre 3 %, p < 0,01). Moins de constipation a été observée dans le groupe BR comparativement au groupe R-CVP (27 % contre 44 %, p < 0,01).

En 2012, **Burke et ses collaborateurs** ont publié, sous la forme d'abrévés présentés au congrès annuel de l'ASH, les résultats de qualité de vie de l'étude de phase III BRIGHT décrite ci-dessus [Burke *et al.*, 2012]. Les patients ont rempli un questionnaire de qualité de vie QLQ-C30¹ au recrutement, après 1, 3, 6 et 8 cycles de traitement et à la visite de fin de traitement.

Le score de statut de santé globale moyen a été significativement supérieur pour le groupe BR comparativement au groupe R-CHOP/R-CVP pour tous les types de lymphomes confondus (3,6 contre -5,1, p = 0,0005). Pour les LNHi, le score de statut de santé globale moyen à la fin du traitement a été significativement supérieur chez les patients recevant BR par rapport aux patients recevant R-CHOP/R-CVP (2,1 contre -6,3, p = 0,0021). Chez les patients atteints d'un lymphome du manteau, le score de statut de santé globale moyen n'a pas été statistiquement

¹ QLQ-C30 : Questionnaire spécifique aux patients atteints de cancer constitué de cinq échelles fonctionnelles (capacité physique, capacité à travailler, état cognitif, état émotionnel, fonctionnement social), de trois échelles de symptômes (fatigue, nausée et vomissement, douleur), de six questions spécifiques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières) et de deux questions sur la santé globale et la qualité de vie.

supérieur pour le groupe BR comparativement au groupe R-CHOP/R-CVP (10,9 contre 1,6, $p = 0,0654$).

En ce qui a trait à l'échelle des symptômes, les patients traités avec BR ont obtenu une réduction du score moyen par rapport à ceux traités avec R-CVP/R-CHOP, signifiant une amélioration pour la perte d'appétit (-2,9 contre -1,1), la douleur (-5,6 contre -1,7) et la constipation (-0,7 contre 1,8). Les patients recevant BR ont obtenu une augmentation du score moyen comparativement à ceux recevant R-CHOP/R-CVP, signifiant une détérioration de l'insomnie (-2,1 contre -6,7), de la diarrhée (0,5 contre -1,3) et de la nausée et des vomissements (1,8 contre 0,9).

En 2013, **Rummel et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase III (StiL NHL-1), à devis ouvert, réalisée dans 81 centres en Allemagne, visant à évaluer la non-infériorité de la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) comparativement au traitement rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) chez des patients qui venaient de recevoir un diagnostic de LNHi ou de lymphome du manteau CD20-positif de stade III ou IV (données probantes de niveau I) [Rummel *et al.*, 2013]. L'objectif primaire était d'évaluer la non-infériorité de la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, les taux de réponse globale et complète, le délai avant le prochain traitement et l'innocuité. Les analyses ont été faites *per protocole*.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de LNHi d'un des sous-types suivants LF (grades 1 et 2), lymphoplasmocytaire (macroglobulinémie de Waldenström), SLL ou de la zone marginale ou d'un lymphome du manteau. Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur. Les patients atteints d'un LNHi devaient aussi présenter au minimum une des caractéristiques suivantes : une cytopénie, la présence de symptômes B, une charge tumorale importante, une maladie *bulky* avec une atteinte des organes internes, une maladie en progression, définie comme étant une augmentation de plus de 50 % de la taille de la tumeur en moins de 6 mois, ou un syndrome d'hyperviscosité.

Entre septembre 2003 et août 2008, 549 patients ont été recrutés et stratifiés en fonction du type histologique de lymphome, puis aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- Bendamustine et rituximab (BR, $n = 261$) : La bendamustine (90 mg/m^2) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines, pendant un maximum de 6 cycles.
- Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP, $n = 253$) : Le cyclophosphamide (750 mg/m^2), la doxorubicine (50 mg/m^2) et la vincristine ($1,4 \text{ mg/m}^2$, jusqu'à un maximum de 2 mg) étaient administrés au jour 1, et la prednisone (100 mg par jour), pendant 5 jours, selon un cycle de 3 semaines, pendant un maximum de 6 cycles.

Les patients des deux groupes recevaient 375 mg/m^2 de rituximab au jour 1 de chaque cycle et aucun traitement de maintien ou de consolidation n'était donné.

Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes. Un peu plus de la moitié des patients était atteinte d'un LF (54 %) et 18 % étaient atteints d'un lymphome du manteau. Soixante-dix-huit pourcent des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV et 47 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI.

Le suivi médian a été de 45 mois. Lorsque la non-infériorité a été atteinte, la supériorité du traitement BR en comparaison avec R-CHOP a été évaluée. Le taux de réponse globale a été similaire pour les deux groupes (BR : 93 % contre R-CHOP : 91 %). Le taux de réponse complète a été supérieur dans le groupe BR comparativement à celui du groupe R-CHOP (40 % contre 30 %, $p = 0,021$). Pour tous les types de lymphomes confondus, la non-infériorité de la survie sans

progression (HR seuil de 1,32) a été atteinte et les auteurs ont conclu à la supériorité du traitement BR par rapport au groupe R-CHOP (médiane : 69,5 mois contre 31,2 mois; HR = 0,58 [IC 95 % : 0,44-0,74], $p < 0,0001$). De la même manière, en analyse de sous-groupes prédéfinie, la survie sans progression a été significativement plus élevée avec BR comparativement à R-CHOP pour les LF (médiane : non atteinte à 45 mois contre 40,9 mois, HR = 0,61 [IC 95 % : 0,42-0,87], $p = 0,0072$), les lymphomes du manteau (médiane : 35,4 mois contre 22,1 mois, HR = 0,49 [IC 95 % : 0,28-0,79], $p = 0,0044$) et la macroglobulinémie de Waldenström (médiane : 69,5 mois contre 28,1 mois, HR = 0,33 [IC 95 % : 0,11-0,64], $p = 0,0033$), mais pas pour les lymphomes de la zone marginale (médiane : 57,2 mois contre 47,2 mois, HR = 0,70 [IC 95 % : 0,34-1,43], $p = 0,3249$). Le délai avant le prochain traitement a été plus long pour le groupe BR comparativement au groupe R-CHOP (médiane : non atteinte contre 42,3 mois; HR = 0,52 [IC 95 % : 0,39-0,69], $p < 0,0001$). La survie globale n'a pas été différente entre les deux groupes (43 décès contre 45 décès).

Les patients ont reçu en moyenne 5,58 cycles de BR contre 5,63 cycles de R-CHOP. Des doses entières de traitement ont été administrées dans 95,9 % des cycles de BR et dans 88,8 % des cycles de R-CHOP. Les effets indésirables sérieux (aucune définition donnée) observés suivant le traitement avec BR étaient moindres qu'avec R-CHOP (19 % contre 29 %). La fréquence de leucopénie et de neutropénie de grade 3 ou 4 a été moindre avec BR qu'avec R-CHOP (leucopénie : 37 % contre 72 %, $p < 0,0001$; neutropénie : 29 % contre 69 %, $p < 0,0001$). Les infections de tous grades ont été inférieures avec BR comparativement à R-CHOP (37 % contre 50 %; $p = 0,0025$). Aucun patient traité avec BR n'a souffert d'alopécie alors que tous les patients ayant reçu 3 cycles ou plus de R-CHOP en ont souffert ($p < 0,0001$). Les effets neurotoxiques (paresthésie) de tous grades ont été significativement moins fréquents chez le groupe BR comparativement à R-CHOP (7 % contre 29 %, $p < 0,0001$). À l'inverse, les irritations de la peau de tous grades telles les érythèmes et les réactions allergiques ont été plus fréquentes chez le groupe BR comparativement à R-CHOP (érythèmes : 16 % contre 9 %, $p = 0,024$ et réactions allergiques : 15 % contre 6 %, $p = 0,0006$).

En 2014, **Rummel et ses collaborateurs** ont publié, sous la forme d'abrévés présentés au congrès annuel de l'ASH, une mise à jour des résultats de l'étude StiL NHL-1 décrite ci-dessus [Rummel *et al.*, 2014b].

Après un suivi médian de 87 mois, moins de patients ayant reçu BR ont eu recours à un traitement de seconde intention (36 % contre 55 %). Le délai avant un traitement anti-lymphome a été significativement plus long chez les patients traités avec BR comparativement à celui des patients traités avec R-CHOP (médiane : non atteinte contre 42,3 mois, HR = 0,53 [IC 95 % : 0,40-0,68], $p < 0,001$). Après 65 et 76 décès dans le groupe BR et R-CHOP, respectivement, la survie globale n'a pas été différente entre les groupes (à 10 ans : 67,4 % [BR] contre 60,1 % [R-CHOP], $p = 0,062$). Chez les patients atteints d'un LNHi seulement, la survie globale était supérieure sans que la différence soit statistiquement significative pour le groupe BR comparativement à R-CHOP (à 10 ans : 71,9 % contre 61,5 %, HR = 0,70 [IC 95 % : 0,48-1,04], $p = 0,076$). Il est à noter que parmi les patients présentant une maladie récidivante après R-CHOP, 49 % des patients ont reçu BR comme traitement de deuxième intention. L'obtention d'une réponse complète a été associée à une survie globale significativement plus longue comparativement à l'obtention d'une réponse partielle (à 10 ans : 72,6 % contre 63,6 %, $p = 0,006$). Vingt cancers secondaires ont été diagnostiqués dans le groupe BR comparativement à 23 pour le groupe R-CHOP.

Tableau 2 Sommaire des études de phase III évaluant la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention d'un LNHi

Étude	Population	Devis	n	Suivi médian	Réponse globale	Réponse complète	Survie sans progression médiane	Effets indésirables (BR vs R-CHOP et BR vs R-CVP)
Flinn <i>et al.</i> 2014	Folliculaire : 70 % Lymphoplasmocytaire : 2 % L. zone marginale : 10 % L. du manteau : 17 %	BR	447	nd	97 % (LF : > 99 %)	31 % (LF : 30 %)	nd	Neutropénie (G≥3) : 39 vs 87 % et 49 vs 56 % Leucopénie (G≥3) : 32 vs 72 % et 43 vs 38 % Lymphocytopenie (G≥3) : 61 vs 33 % et 63 vs 28 % Vomissements : 29 vs 13 % et 25 vs 13 % Hypersensibilité : 17 vs 6 % et 13 vs 3 %
		R-CHOP/ R-CVP	223		91 % (LF : 94 %)	25 % (LF : 25 %)		
		BR vs R-CHOP/R-CVP			RR = 1,04 (IC 95 % : 0,99-1,09) p¹ = 0,0102	RR = 1,26 (IC 95 % : 0,93-1,73), p¹ = 0,0225		
Rummel <i>et al.</i> 2013 et 2014b	Folliculaire : 54 % SLL : 4 % Lymphoplasmocytaire : 8 % L. zone marginale : 13 % L. du manteau : 18 %	BR	261	45 mois	93 %	40 %	69,5 mois (LF : non atteint) À 10 ans : 67,4 %	Leucopénie (G3-4) : 37 vs 72 % Neutropénie (G3-4) : 29 vs 69 % Lymphocytopenie (G3-4) : 74 vs 43 % Infections : 37 vs 50 %, p = 0,0025 Paresthésie : 7 vs 29 % p < 0,0001 Érythème: 16 vs 9 %, p = 0,024 Réaction allergique peau : 15 vs 6 %, p = 0,0006
		R-CHOP	253		91 %	30 %	31,2 mois (LF : 40,9 mois) À 10 ans : 60,5 %	
		BR vs R-CHOP			nd	p = 0,021	HR = 0,58 (IC 95 % : 0,44-0,74) P² < 0,0001 HR = 0,70 (IC 95 % : 0,48-1,04), p ² = 0,076 (LNHi)	

G ≥ 3 : grade ≥ 3; G3-4 : grades 3-4; HR : Hazard Ratio (rapport de risque instantané); L. : lymphome; LF : lymphome folliculaire; LNHi : lymphome non hodgkinien indolent; SLL : lymphome lymphocytaire à petites cellules; vs : versus.

¹ Valeur p pour la non-infériorité, basée sur la non-infériorité à un seuil de RR de 0,88.

² HR seuil de 1,32.

Résultat en caractères gras : résultat statistiquement significatif.

3.2.3 Évaluation de la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent récidivant

Bendamustine en monothérapie

En 2010, **Ohmachi et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, à devis ouvert, réalisée dans plusieurs centres au Japon, visant à déterminer l'effet antitumoral et l'innocuité de la bendamustine chez les patients atteints d'un LNHi à cellules B ou d'un lymphome du manteau récidivant ou réfractaire (données probantes de niveau II) [Ohmachi *et al.*, 2010]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, le taux de réponse complète et l'innocuité.

Les patients devaient être atteints d'un LNHi à cellules B ou d'un lymphome du manteau réfractaire ou récidivant à la suite du dernier traitement. Il n'y avait pas de nombre maximal de régimes de chimiothérapie autorisé. Les patients devaient avoir une lésion mesurable > 1,5 cm dans une dimension, un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1 et une espérance de vie ≥ trois mois.

Au total, 69 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- La bendamustine (120 mg/m²) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines pendant 6 cycles.

La majorité des patients était atteinte d'un LNHi (84 %; LF : 75 %, SLL : 4 %, lymphoplasmocytaire : 1 %, MALT : 1 %, de la zone marginale : 1 %) et 16 %, d'un lymphome du manteau. Cinquante-et-un pourcent des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV. Les patients avaient reçu une médiane de 2 régimes de chimiothérapie antérieurs. Soixante-quatre pourcent des patients atteints d'un LNHi et 55 % des patients atteints d'un lymphome du manteau avaient été sensibles à leur dernière thérapie. Quatre-vingt-quinze pourcent et 100 % des patients atteints d'un LF et d'un lymphome du manteau avaient reçu respectivement le rituximab antérieurement.

Le suivi médian a été de 12,6 mois. Le taux de réponse globale a été de 91 % et le taux de réponse complète a été de 39 %. Chez les patients atteints d'un LNHi, le taux de réponse globale a été de 90 % et le taux de réponse complète a été de 34 %, alors que pour les lymphomes du manteau, ils ont été de 100 % et de 64 % respectivement. Pour les patients atteints d'un LF, les taux de réponse globale et complète ont été de 90 % et de 37 %. La survie sans progression médiane n'avait pas été atteinte et le taux de survie globale à 1 an a été de 74 % pour la population générale, de 70 % pour les patients atteints d'un LNHi et de 90 % pour les patients atteints d'un lymphome du manteau.

Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de bendamustine et 72 % des patients ont reçu ≥ 3 cycles de traitement. La dose de bendamustine a été réduite chez 19 % des patients, l'intensité moyenne de la dose a été de 88 %, et 23 % des patients ont cessé le traitement en raison des effets indésirables. Des effets indésirables sérieux nécessitant une hospitalisation ont été observés chez 16 % des patients. Les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie (72 %), la leucopénie (65 %) et la thrombocytopénie (16 %). Des infections ont été répertoriées chez 16 % des patients, dont 7 % étaient de grade 3.

Les effets indésirables non hématologiques ont été principalement de grades 1-2 et les plus fréquents ont été la nausée (86 %), la fatigue (62 %), la perte d'appétit (61 %), la constipation (46 %) et les irritations de la peau (46 %).

En 2001, **Heider et Niederle** ont publié les résultats d'une étude de phase II, à devis ouvert, réalisée dans un seul centre, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine chez les patients atteints d'un LNHi récidivant (données probantes de niveau II) [Heider et Niederle, 2001]. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer le taux de réponse et l'innocuité.

Les patients devaient être atteints d'un LNHi progressant ou récidivant suivant au moins un régime de chimiothérapie. Les patients devaient avoir une maladie mesurable ou évaluable selon les critères de l'OMS.

Entre janvier 1995 et janvier 2000, 58 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- La bendamustine (120 mg/m²) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines. Le traitement était répété jusqu'à l'obtention d'une rémission complète, d'une rémission partielle ou d'une maladie stable documentée pendant 2 cycles consécutifs.

Tous les patients étaient atteints d'un LNHi. Vingt-neuf pourcent et 57 % des patients étaient atteints d'une maladie de stades III et IV respectivement. Les patients ont reçu une médiane d'un régime de chimiothérapie antérieur. Aucun patient n'avait reçu le rituximab antérieurement.

L'efficacité et l'innocuité ont été évaluées chez 52 patients. Le suivi médian a été de 24 mois. Le taux de réponse globale a été de 73 % et le taux de réponse complète, de 11 %. La durée de rémission médiane et la survie sans progression médiane ont été de 16 mois chacun. La survie globale médiane a été de 36 mois.

Les patients ont reçu une médiane de 6 cycles de bendamustine (1-11). Les effets indésirables les plus fréquents ont été d'ordres hématologique ou gastrointestinal, principalement de grades 1-2. Soixante-dix-neuf pourcent des patients ont souffert de leucopénie, dont 6 % de grade 3. Aucune toxicité cardiaque ou neurologique, ni d'alopécie n'a été répertoriée.

Combinaison bendamustine rituximab (BR)

En 2010, **Rummel et ses collaborateurs** ont publié, sous la forme d'abrévés présentés au congrès annuel de l'ASH, les résultats d'une étude de phase III (StiL NHL-2), visant à évaluer la non-infériorité de la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) par rapport à la combinaison de la fludarabine et du rituximab (FR) pour le traitement des patients atteints d'un LNHi ou d'un lymphome du manteau CD20-positif récidivant (données probantes non évaluables) [Rummel *et al.*, 2010]. En 2014, **Rummel et ses collaborateurs** ont publié une mise à jour de l'étude, aussi sous la forme d'abrévés présentés au congrès annuel de l'ASH [Rummel *et al.*, 2014a]. Aucun article qui incluait ces résultats n'a été répertorié. L'objectif primaire était d'évaluer la non-infériorité de la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale et les taux de réponse globale et complète.

Les patients devaient avoir une récurrence d'un LNHi (LF [grade 1 ou 2], lymphoplasmocytaire, de la zone marginale) ou d'un lymphome du manteau. Les patients devaient avoir eu une rémission d'au moins trois mois et les patients ayant reçu le rituximab, une rémission d'au moins 1 an. Les patients présentant une maladie réfractaire à une thérapie contenant le rituximab, la bendamustine ou à un analogue des purines étaient exclus.

L'étude s'est déroulée entre septembre 2003 et décembre 2010, période durant laquelle 219 patients ont été recrutés, stratifiés en fonction du type histologique de lymphome et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- Bendamustine et rituximab (BR, n = 109) : La bendamustine (90 mg/m²) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines, pendant un maximum de 6 cycles.
- Fludarabine et rituximab (FR, n = 99) : La fludarabine (25 mg/m²) était administrée aux jours 1 à 3 d'un cycle de 4 semaines, pendant un maximum de 6 cycles.

Les patients des deux groupes recevaient 375 mg/m² de rituximab au jour 1 de chaque cycle et le protocole a été amendé en 2006 pour permettre un traitement de maintenance (une dose unique de rituximab 375 mg/m², aux 3 mois, jusqu'à un maximum de 2 ans).

La distribution des types histologiques de lymphome était équivalente entre les deux groupes (LF [BR : 46 %, FR : 48 %]; lymphoplasmocytaire [BR : 12 %, FR : 11 %]; lymphome du manteau [BR : 20 %, FR : 21 %]; autres lymphomes indolents [BR : 23 %, FR : 20 %]). Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes en ce qui a trait à l'âge, au stade, au niveau de LDH, à l'IPI, au FLIPI, à l'infiltration de la moelle osseuse et à l'atteinte extra-ganglionnaire, tel que l'ont décrit les auteurs. La plupart des patients avaient une maladie de stade IV (BR : 72 %, FR : 61 %) et avaient reçu une médiane d'un régime de chimiothérapie antérieur (1-7). Environ 40 % des patients avaient reçu le rituximab antérieurement (BR : 40 %, FR : 43 %). Le dernier traitement reçu a été CHOP (BR : 54 %, FR : 51 %), le chlorambucil/CVP (BR : 14 %, FR : 10 %), la bendamustine (BR : 12 %, FR : 19 %), la fludarabine/cladribine (BR : 9 %, FR : 9 %) ou autres (BR : 6 %, FR : 12 %). Malgré les critères de sélection, un total de 4 % des patients dans les deux groupes étaient réfractaires aux traitements.

Les taux de réponse globale et complète ont été significativement supérieurs chez les patients traités avec BR par rapport à ceux des patients traités avec FR (globale : 84 % contre 53 %, $p < 0,0001$; complète : 39 % contre 16 %, $p = 0,0004$). Après un suivi médian de 33 mois, la survie sans progression a été non inférieure dans le groupe BR comparativement au groupe FR (médiane : 30 mois contre 11 mois, HR = 0,51 [IC 95 % : 0,34-0,67], $p < 0,0001$). La survie globale a été similaire dans les deux groupes (BR : 42 décès, FR : 46 décès).

Après un suivi médian de 96 mois (mise à jour), la survie sans progression a été significativement supérieure chez les patients traités avec BR comparativement aux patients traités avec FR (34 mois contre 12 mois, HR = 0,54 [IC 95 % : 0,38-0,72]; $p < 0,0001$). La survie globale a aussi été significativement supérieure pour le groupe BR par rapport au groupe FR (médiane : 110 mois contre 49 mois, HR = 0,64 [IC 95 % : 0,45-0,91]; $p = 0,0125$; 55 décès contre 71 décès).

Une médiane de 6 cycles de traitement a été administrée dans chacun des groupes et 6 cycles de traitement ont été administrés chez 75 % des patients du groupe BR et 53 % du groupe FR. La fréquence des effets indésirables sérieux² a été similaire dans les deux groupes (BR : 17 %, FR : 22 %). Les effets indésirables hématologiques ont été similaires entre le groupe BR et le groupe FR (neutropénie : 9 % contre 9 %; leucopénie : 12 % contre 12 %). Les effets indésirables d'ordre non hématologique ont aussi été similaires entre les groupes de traitement en ce qui a trait à l'alopécie, la stomatite, l'érythème, les réactions allergiques, les neuropathies

² Effets indésirables sérieux (définition de la FDA) : Événements indésirables associés à l'utilisation de produits médicaux. Les événements sérieux devaient être signalés à la FDA si la vie du patient était en danger; en cas de décès, d'une hospitalisation, d'invalidité ou de blessures permanentes; ou lors de situations requérant une intervention pour éviter les blessures ou tous autres événements sérieux (p. ex.,: problème respiratoire et désordre hématologique).

périphériques et les infections, tels que signalés par les auteurs. Dix-sept patients (15 %) du groupe BR et 16 patients (15 %) du groupe FR ont développé un cancer secondaire (mise à jour).

En 2008, **Robinson et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, à devis ouvert, réalisée dans 22 centres aux États-Unis, en Australie et au Canada, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) pour le traitement des patients atteints d'un LNHi à cellules B ou d'un lymphome du manteau CD20-positif récidivant (données probantes de niveau II) [Robinson *et al.*, 2008]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse globale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, la durée de la réponse et l'innocuité.

Les patients devaient avoir une récurrence documentée d'un LNHi (LF, SLL, lymphoplasmocytaire, de la zone marginale) ou d'un lymphome du manteau. Un maximum de 3 régimes de chimiothérapie antérieurs étaient permis. Un traitement antérieur avec le rituximab était permis si la maladie n'était pas réfractaire (progression de la maladie durant ou en dedans de 6 mois suivant la dernière dose de rituximab ou l'obtention d'au moins une réponse partielle avec un traitement contenant du rituximab). Les patients devaient avoir au moins une lésion ≥ 2 cm.

Entre avril 2004 et décembre 2005, 66 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- Bendamustine et rituximab (BR): La bendamustine (90 mg/m²) était administrée aux jours 2 et 3 d'un cycle de 4 semaines pendant 4 cycles (jusqu'à un maximum de 6 cycles, si une régression de la maladie était évidente entre le 2^e et le 4^e cycles). Le rituximab (375 mg/m²) était administré au jour 1 de chaque cycle en plus de deux doses uniques, l'une administrée 7 jours avant le premier cycle et l'autre, 28 jours après le dernier cycle.

La majorité des patients étaient atteints d'un LNHi (82 %; LF : 61 %, SLL : 15 %), alors que 18 % étaient atteints d'un lymphome du manteau. Quarante-deux pourcent des patients avaient une maladie de stade III ou IV et 33 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI. Un peu plus de la moitié des patients avait reçu le rituximab antérieurement (56 %), 97 % avaient reçu au moins un régime de chimiothérapie (entre 1 et 3 régimes, médiane : 1 régime) et 42 % avaient reçu ≥ 2 régimes de chimiothérapie.

Le suivi médian a été de 20 mois. Le taux de réponse globale a été de 92 % et le taux de réponse complète, de 41 %. Pour les lymphomes du manteau spécifiquement, le taux de réponse globale a été de 92 % et le taux de réponse complète de 42 %. Un taux de réponse complète inférieur a été observé chez les patients ayant reçu le rituximab antérieurement comparativement à celui des patients ne l'ayant jamais reçu. Toutefois, la différence n'a pas été statistiquement significative (35 % contre 48 %, $p = 0,32$). La durée de la réponse médiane a été de 21 mois pour toute la population, de 21 mois chez les patients ayant déjà reçu le rituximab et de 19 mois chez les patients ayant reçu ≥ 2 régimes de chimiothérapie. La survie médiane sans progression a été de 23 mois.

Presque tous les patients ont reçu au moins 4 cycles de traitement (92 %) et 62 % des patients en ont reçu 6. L'intensité moyenne des doses de bendamustine et de rituximab administrées a été de 93 % et de 95 %, respectivement. Deux patients ont cessé le traitement avec la bendamustine en raison des effets indésirables. Les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie (36 %), incluant la neutropénie fébrile (6 %), la leucopénie (30 %), la thrombocytopénie (9 %) et l'anémie (2 %). Les effets indésirables non hématologiques ont été principalement de grade 1 ou 2 et les plus fréquents ont été la nausée (70 %), les infections (64 %), la fatigue (59 %), la constipation (44 %), la diarrhée (36 %) et les céphalées

(36 %). Deux patients (3 %) ont souffert d'une réaction d'infusion de grade 3, qui a été attribuée au rituximab. Cinq patients sont décédés durant l'étude, dont un à la suite d'une nécrolyse épidermique toxique, qui pourrait être attribuée au traitement de la bendamustine et du rituximab, selon les auteurs.

En 2005, **Rummel et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de faisabilité de phase II, à devis ouvert, réalisée dans 12 institutions, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) pour le traitement d'un LNHi et d'un lymphome du manteau récidivant ou réfractaire (données probantes de niveau II) [Rummel *et al.*, 2005]. L'objectif primaire était de comparer la survie sans progression des patients traités avec BR avec celle de leur traitement précédent. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, le taux de réponse globale et l'innocuité.

Les patients devaient être atteints d'un LNHi d'un des sous-types suivants : LF (grade 1 ou 2), lymphoplasmocytaire ou de la zone marginale ou d'un lymphome du manteau. Les patients devaient avoir reçu un minimum d'un et un maximum de trois régimes de chimiothérapie. Les patients ayant déjà reçu le rituximab étaient exclus. Les patients devaient présenter au moins une des caractéristiques suivantes : des symptômes B, une cytopénie, une maladie *bulky* avec une atteinte des organes internes ou une maladie en progression.

Entre juillet 2000 et juillet 2003, 63 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- Bendamustine et rituximab (BR): La bendamustine (90 mg/m²) était administrée aux jours 2 et 3 d'un cycle de 4 semaines pendant 4 cycles. Le rituximab (375 mg/m²) était administré au jour 1 de chaque cycle en plus de deux doses uniques, une administrée 7 jours avant le premier cycle et l'autre, 28 jours après le dernier cycle.

La majorité des patients était atteinte d'un LNHi (LF : 38 %, lymphoplasmocytaire : 27 %, de la zone marginale : 10 %) et 25 % étaient atteints d'un lymphome du manteau. Soixante-dix-neuf pourcent des patients avaient une maladie de stade IV et 58 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI. Trente-deux pourcent des patients avaient reçu ≥ 2 régimes de chimiothérapie et 30 % présentaient une maladie réfractaire à la dernière chimiothérapie reçue.

Le suivi médian a été de 20 mois. Pour la population complète, le taux de réponse globale a été de 90 % et le taux de réponse complète, de 60 %. Chez les patients atteints d'un lymphome du manteau, les taux de réponse globale et complète ont été de 75 % et de 50 %, respectivement. La survie sans progression des patients traités avec BR a été significativement plus longue que celle obtenue avec leur traitement précédent (médiane : 24 mois contre 9 mois, $p < 0,0001$). La survie sans progression médiane des patients atteints d'un lymphome du manteau a été de 18 mois, alors que celle des patients atteints d'un LF et d'un lymphome lymphoplasmocytaire n'avait pas encore été atteinte. Pour la cohorte entière, la survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte et le taux de survie à 48 mois a été de 55 %.

Presque tous les patients ont reçu 4 cycles de traitement (94 %). Aucune réduction de dose n'a été nécessaire. Un patient a cessé le traitement après 2 cycles en raison d'une leucopénie. Les effets indésirables d'ordre hématologique de grades 3-4 observés ont été la leucopénie (16 % des cycles), la thrombocytopenie (3 % des cycles) et l'anémie (1 % des cycles). Aucun décès n'a été associé au traitement. Les effets indésirables d'ordre non hématologique ont été principalement de grades 1 et 2 et les plus fréquents ont été la nausée et les vomissements (43 % des cycles) et les réactions allergiques (< 1 % des cycles).

Tableau 3 Sommaire des études prospectives évaluant la bendamustine en monothérapie ou en combinaison pour le traitement d'un LNHi récidivant

Étude	n	Population	Suivi médian	Réponse globale	Réponse complète	SSP médiane	Survie globale	Effets indésirables
Bendamustine en monothérapie								
Ohmachi <i>et al.</i> 2010 (phase II)	69	Folliculaire : 75 % SLL : 4 % Lymphoplasmocytaire : 1 % MALT : 1 % L. zone marginale : 1 % L. du manteau : 16 % Rituximab antérieur : 95 % des LF Réfractaire à dernière Cx : 36 %	12,6 mois	91 % (LF : 90 %)	39 % (LF : 37 %)	Non atteinte	Taux de survie à 1 an : 74 %	Neutropénie (G3-4) : 72 % Leucopénie (G3-4) : 65 % Thrombocytopénie (G3-4) : 16 % Infections (G3) : 7 % Nausée : 86 % Fatigue : 62 %
Heider et Niederle, 2001 (phase II)	58	LNHi : 100 % Rituximab antérieur : 0 %	24 mois	73 %	11 %	16 mois	Médiane : 36 mois	Leucopénie (G3) : 6 %
Combinaison bendamustine rituximab (BR)								
Robinson <i>et al.</i> 2008 (phase II)	66	Folliculaire : 61 % SLL : 15 % Lymphoplasmocytaire : 3 % L. zone marginale : 3 % L. du manteau : 18 % Rituximab antérieur : 56 % Réfractaire au rituximab : exclus	20 mois	92 %	41 %	nd	nd	Neutropénie (G3-4) : 36 % (6 % de neutropénie fébrile) Leucopénie (G3-4) : 30 % Thrombocytopénie (G3-4) : 9 % Nausée : 70 % Infections : 64 % Fatigue : 59 %
Rummel <i>et al.</i> 2005 (phase II)	63	Folliculaire : 38 % Lymphoplasmocytaire : 27 % L. zone marginale : 10 % L. du manteau : 25 % Rituximab antérieur : 0 % Réfractaire à dernière Cx : 30 %	20 mois	90 %	60 %	24 mois	À 48 mois : 55 %	Leucopénie (G3-4) : 16 % des cycles Thrombocytopénie (G3-4) : 3 % des cycles Nausée et vomissement : 43 % des cycles
Rummel <i>et al.</i> 2010 et 2014a (phase III, abrégés)	BR : 109	Folliculaire : 46 vs 48 % Lymphoplasmocytaire :	33 mois	84 %	39 %	34 mois	110 mois	Neutropénie (G3-4) : 9 vs 9 % Leucopénie (G3-4) : 12 vs 12 %
	FR : 99	12 vs 11 % L. du manteau : 20 vs 21 % Autres : 23 vs 20 %		53 %	16 %	12 mois	49 mois	
	BR vs FR	Rituximab antérieur : 40 % vs 43 % Réfractaire au rituximab ou analogue de purines : 0 %		p < 0,0001	p = 0,0004	HR = 0,54 (IC 95 % : 0,38-0,72); p < 0,0001	HR = 0,64 (IC 95 % : 0,45-0,91); p = 0,0125	

Cx : chimiothérapie; G3-4 : grades 3-4; HR : *Hazard Ratio* (rapport de risque instantané); L. : lymphome; LF : lymphome folliculaire; MALT : lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses; LLC : leucémie lymphoïde chronique; SLL : lymphome lymphocytaire à petites cellules; SSP : survie sans progression; vs : versus; Résultat en caractères gras : résultat statistiquement significatif.

3.2.4 Évaluation de la bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent réfractaire au rituximab

En 2010, **Kahl et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II à un bras, à devis ouvert, réalisée dans 24 centres aux États-Unis et 4 centres au Canada, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine chez les patients atteints d'un LNHi à cellules B réfractaire au rituximab (données probantes de niveau II) [Kahl *et al.*, 2010]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer le taux de réponse globale ainsi que la durée de la réponse. La réponse a été évaluée par un comité d'évaluation indépendant. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, le taux de réponse complète et l'innocuité.

Les patients devaient être atteints d'un LNHi réfractaire au rituximab, défini comme une absence de réponse globale ou une progression dans les 6 mois suivant : 1) un traitement avec le rituximab en monothérapie; 2) un traitement de maintenance avec le rituximab ou une progression avant le prochain traitement prévu; et 3) un traitement de chimiothérapie combinée au rituximab. Un maximum de trois chimiothérapies antérieures étaient permis. Les patients devaient avoir au moins une lésion ≥ 2 cm.

Entre octobre 2005 et juillet 2007, 100 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- La bendamustine (120 mg/m^2) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines pendant de 6 à 8 cycles, si une réponse ou une stabilisation était obtenue. Chez les patients qui développaient un effet indésirable hématologique de grade 4 ou non hématologique de grade 3 ou 4, la dose était réduite à 90 mg/m^2 . Si ces effets étaient maintenus, la dose était réduite à nouveau à 60 mg/m^2 .

La majorité des patients était atteinte d'un LF (62 %), 21 % d'un SLL et 16 % d'un lymphome de la zone marginale. Trente-trois pourcent et 43 % des patients étaient atteints d'une maladie de stades III et IV, respectivement, et 29 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI. Les patients avaient reçu une médiane de 2 régimes de chimiothérapie antérieurs et 22 % des patients avaient reçu ≥ 3 régimes de chimiothérapie. Trente-six pourcent des patients présentaient une maladie réfractaire à leur dernière chimiothérapie.

Le suivi médian a été de 11,8 mois. Pour la cohorte entière, le taux de réponse globale a été de 75 %, alors que chez les patients atteints d'un LF, il a été de 74 %. Le taux de réponse complète a été de 14 % pour la cohorte complète et de 15 % pour les LF. La durée de la réponse médiane chez les patients ayant obtenu une réponse globale a été de 9,2 mois. Les patients présentant une maladie réfractaire à leur dernière chimiothérapie ont obtenu une durée de réponse de 6,3 mois comparativement à 10 mois chez les patients sensibles à leur dernière chimiothérapie. La survie sans progression médiane a été de 9,3 mois.

Les patients ont reçu une médiane de 6 cycles et 60 % des patients ont reçu ≥ 6 cycles de bendamustine. L'intensité moyenne de la dose de bendamustine a été de 88 %. Vingt-sept pourcent des patients n'ont pas complété les 8 cycles de traitement et 24 % des patients ont eu une réduction de dose en raison des effets indésirables. Des effets indésirables sérieux, définis comme étant ceux mettant la vie en danger, nécessitant une hospitalisation, entraînant une invalidité importante ou une anomalie congénitale de la progéniture ou causant la mort ont été observés chez 39 % des patients, dont 7 % entraînant le décès du patient (pneumonies, arrêt respiratoire, maladie pulmonaire obstructive chronique aggravée, arrêt cardiorespiratoire). Six

des 7 décès ont été considérés comme pouvant être liés à la bendamustine. La neutropénie et la thrombocytopénie de grades 3-4 ont été observées chez 61 % et 25 % des patients, respectivement. Soixante-neuf pourcent des patients ont souffert d'infections, dont 21 % de grade 3 ou 4. Les effets indésirables non hématologiques ont principalement été de grade 1 ou 2 et les plus fréquents de tous grades ont été la nausée (77 %), la fatigue (64 %), la diarrhée (42 %), les vomissements (40 %) et la fièvre (40 %). Un cancer secondaire, une lyse tumorale et une réaction d'hypersensibilité ont été signalés chez deux patients.

En 2008, **Friedberg et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, à devis ouvert, réalisée dans 14 centres, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine pour le traitement des patients atteints d'un LNH indolent ou transformé à cellules B réfractaire au rituximab (données probantes de niveau II) [Friedberg *et al.*, 2008]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, la durée de la réponse et l'innocuité.

Les patients devaient avoir eu un diagnostic initial d'un LNHi (LF, lymphoplasmocytaire, SLL, de la zone marginale) ou devaient être atteints d'une maladie indolente ayant évolué vers un type histologique plus agressif. Les patients devaient présenter une maladie réfractaire au rituximab (absence de réponse ou progression dans les 6 mois suivant la fin du traitement) ou être intolérant au rituximab. Un maximum de 3 régimes de chimiothérapie antérieurs étaient permis, incluant une greffe autologue de cellules souches.

Entre septembre 2003 et février 2005, 76 patients ont été recrutés et ont reçu le traitement suivant :

- La bendamustine (120 mg/m²) était administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines pendant 6 cycles, si une réponse ou une stabilisation était obtenue. Le traitement pouvait être poursuivi jusqu'à 6 cycles additionnels, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'occurrence d'une toxicité inacceptable. Chez les patients qui développaient un effet indésirable hématologique de grade 4 ou non hématologique de grade 3 ou 4, la dose était réduite à 90 mg/m². Si ces effets étaient maintenus, la dose était réduite à nouveau à 60 mg/m².

La majorité des patients était atteinte d'un LNHi (80 %; LF : 61 %, SLL : 16 %, de la zone marginale : 3 %, lymphoplasmocytaire : 1 %) et 20 % des patients étaient atteints d'une maladie transformée. Cinquante-huit pourcent des patients avaient une maladie de stade IV et 33 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI. Les patients avaient reçu une médiane de 2 régimes de chimiothérapie, 67 % des patients présentaient une maladie réfractaire au rituximab en monothérapie; 24 %, réfractaire à une combinaison d'une chimiothérapie avec le rituximab; et 6 %, réfractaire à une radioimmunothérapie.

Le suivi médian a été de 26 mois et les résultats de 74 patients ont été analysés pour l'évaluation de l'efficacité. Le taux de réponse globale a été de 77 % et le taux de réponse complète de 15 %. Spécifiquement chez les patients atteints d'un LF, 82 % des patients ont obtenu une réponse globale et 16 %, une réponse complète. Parmi les patients présentant une maladie transformée, le taux de réponse globale a été de 53 %. La durée de la réponse médiane a été de 6,7 mois pour la cohorte entière, de 9 mois pour les patients atteints d'un LNHi et de 2,3 mois pour les patients atteints d'une maladie transformée. Les patients ayant reçu ≥ 2 régimes de chimiothérapie ont obtenu une réponse globale de 75 %, un taux de réponse complète de 18 % et la durée de la réponse médiane a été de 5,3 mois comparativement à 9 mois chez les patients ayant reçu

≤ 1 régime de chimiothérapie. La survie sans progression médiane a été de 7,1 mois pour tous les patients, de 8,3 mois pour les LNHi et de 4,2 mois pour les maladies transformées.

Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de bendamustine, 45 % des patients ont reçu ≥ 6 cycles et 5 % ont reçu 9 cycles. Vingt-cinq pourcent des patients ont eu recours à une réduction de dose et 57 % des patients ont cessé le traitement avant la fin des 6 cycles de bendamustine en raison des effets indésirables. Les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie (54 %, incluant 6 % de neutropénie fébrile), la thrombocytopénie (25 %) et l'anémie (12 %). Les effets indésirables non hématologiques ont été principalement de grades 1-2 et les effets de tous grades les plus fréquents ont été la nausée (72 %), la fatigue (49 %), les vomissements (41 %) et la perte d'appétit (34 %). Trois patients ont souffert d'infections de grade 3 et un cancer secondaire a été diagnostiqué chez trois patients. Une réaction d'infusion incluant de la fièvre, de l'hypotension, de la douleur et des frissons dans les 24 h suivant un traitement avec la bendamustine a été répertoriée chez 9 % des patients.

En 2010, **Cheson et ses collaborateurs** ont publié les résultats mis en commun de l'étude de phase II de Friedberg et de l'étude de phase III à un bras de Kahl, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine chez les patients atteints d'un LNHi à cellules B réfractaire au rituximab (données probantes de niveau III) [Cheson *et al.*, 2010; Kahl *et al.*, 2010; Friedberg *et al.*, 2008]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, la durée de la réponse et l'innocuité. Au total, 176 patients ont été recrutés dans les deux études et ont reçu le traitement décrit ci-dessus.

La majorité des patients était atteinte d'un LNHi (91 %; LF : 68 %, SLL : 20 %, de la zone marginale : 11 %, lymphoplasmocytaire : 1 %) et 9 %, d'un lymphome transformé. Quarante-neuf pourcent des patients avaient une maladie de stade IV et 33 % des patients atteints d'un LF étaient dans la catégorie de risque élevé selon le FLIPI. Les patients avaient reçu une médiane de 2 régimes de chimiothérapie antérieurs et 35 % des patients présentaient une maladie considérée comme réfractaire à leur dernier traitement de chimiothérapie (agent alkylant : 35 % et analogue de purine : 36 %).

Les lymphomes transformés ont été exclus de l'analyse d'efficacité. Le suivi médian a été de 25,3 mois. Le taux de réponse globale a été de 76 % et le taux de réponse complète confirmée ou non par biopsie de la moelle osseuse a été de 23 %. Les taux de réponse globale ont été similaires entre les groupes de risque du FLIPI (bas : 77 % [n = 30], intermédiaire : 75 % [n = 44] et élevé : 79 % [n = 39]). Les patients dont la maladie était réfractaire à une chimiothérapie à base d'un agent alkylant ont obtenu un taux de réponse de 59 % et ceux dont la maladie était réfractaire à un analogue de purine, de 60 %. La survie sans progression médiane a été respectivement de 9,7 mois, de 11,7 mois et de 7,1 mois pour la population globale, pour les patients présentant une maladie sensible et pour les patients souffrant d'une maladie résistante au dernier traitement avec un agent alkylant. Pour ces mêmes patients, la durée de la réponse a été de 10 mois, de 10,1 mois et de 7,6 mois.

Un peu plus de la moitié des patients a complété au moins 6 cycles de traitement (53 %). Une réduction de dose à 90 mg/m² et à 60 mg/m² a été nécessaire chez 20 % et 5 % des patients respectivement, et 28 % des patients ont quitté l'étude avant d'avoir complété les 6 cycles de traitement en raison des effets indésirables. Les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie (58 %), la leucopénie (56 %) et la thrombocytopénie (25 %). Une neutropénie fébrile de grades 3-4 a été diagnostiquée chez 10 % et < 1 % des patients, respectivement. Les patients ayant reçu un analogue de purine antérieurement ont eu

davantage de neutropénies de grades 3-4 (41 % contre 29 %), d'infections de grades 3-4 (26 % contre 14 %) et de réactivation du zona (13 % contre 8 %) (n = 32). Les effets indésirables non hématologiques ont principalement été de grades 1-2 et les effets de tous grades les plus fréquents ont été la nausée (75 %), les infections (61 %), la fatigue (57 %) et les vomissements (40 %). Un cancer secondaire a été diagnostiqué chez 5 % des patients.

Tableau 4 Sommaire des études prospectives évaluant la bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un LNHI réfractaire au rituximab

Étude	n	Population	Suivi médian	Réponse globale	Réponse complète	Survie sans progression médiane	Effets indésirables
Kahl <i>et al.</i> 2010 (phase III à un bras)	100	Folliculaire : 62 % SLL : 21 % L. zone marginale : 16 %	11,8 mois	75 % (LF : 74 %)	14 % (LF : 15 %)	9,3 mois	Neutropénie (G3-4) : 61 % Thrombocytopénie (G3-4) : 25 % Infections (G3-4) : 21 % Nausée : 77 % Fatigue : 64 %
Friedberg <i>et al.</i> 2008 (phase II)	76	Folliculaire : 61 % SLL : 16 % Lymphoplasmocytaire : 1 % L. zone marginale : 3 % Transformé : 20 %	26 mois	77 % (LF : 82 %)	15 % (LF : 16 %)	7,1 mois	Neutropénie (G3-4) : 54 % (dont 6 % neutropénie fébrile) Thrombocytopénie (G3-4) : 25 % Anémie (G3-4) : 12 % Infections (G3-4) : 4 % Nausée : 72 % Fatigue : 49 %
Cheson <i>et al.</i> 2010 (compilation)	176	Folliculaire : 68 % SLL : 20 % L. zone marginale : 11 % Lymphoplasmocytaire : 1 %	25,3 mois	76 % ¹	23 % ¹	9,7 mois	Neutropénie (G3-4) : 58 % (incluant neutropénie fébrile G3 [10 %] et G4 [< 1 %]) Leucopénie (G3-4) : 56 % Thrombocytopénie : 25 % Nausée : 75 % Infections : 61 % Fatigue : 57 % Vomissements : 40 %

G3-4 : grades 3-4; L. : lymphome; LF : lymphome folliculaire; SLL : lymphome lymphocytaire à petites cellules.

¹L'analyse de l'efficacité excluait les patients atteints d'un lymphome transformé.

3.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

3.3.1 Guides de pratique clinique

3.3.1.1 European Society of Medical Oncology (ESMO)

En 2014, l'ESMO a publié un guide de pratique clinique du diagnostic, du traitement et du suivi du LF nouvellement diagnostiqué ou récidivant [Dreyling *et al.*, 2014]. Les recommandations de traitement incluent³:

- Pour les patients atteints d'un LF de stade III ou IV symptomatique, si l'objectif est d'obtenir une rémission complète et une longue survie sans progression, le traitement de première intention recommandé est le rituximab en combinaison avec une chimiothérapie telle que CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou la bendamustine (grade de recommandation B).
- Pour le traitement de la maladie récidivante, la sélection du traitement de sauvetage dépend de l'efficacité des traitements antérieurs. Dans le cas d'une rechute précoce (< 12-24 mois), un plan de traitement évitant la résistance croisée devrait être préféré, c.-à-d. la bendamustine après CHOP ou vice versa. Le rituximab devrait être ajouté si le traitement précédent contenant un anticorps avait atteint une durée de rémission supérieure à 6 mois (recommandation de grade B).

En 2013, l'ESMO a publié un guide de pratique clinique issu d'une conférence de consensus sur les lymphomes malins [Ghielmini *et al.*, 2013]. Les recommandations de traitement incluent⁴ :

- Pour les patients atteints d'un LF avancé et nécessitant une thérapie, le traitement standard de première intention est le rituximab avec une chimiothérapie (telle que CVP, CHOP, bendamustine, chlorambucil ou autres) (grade de recommandation A).

3.3.1.2 U.S. National Cancer Institute

En 2014, le *U.S. National Cancer Institute* (consulté en ligne le 11 décembre 2014) indiquait [National Cancer Institute, 2014] :

- Pour les patients atteints d'un LNHi non contigu de stade II/III/IV, les options de traitement incluent le rituximab, qui peut être considéré en première ligne de traitement en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents : bendamustine, fludarabine, CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone), CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), FM (fludarabine et mitoxantrone) ou FCM (fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone).

³ Grade de recommandation B : Recommandation basée sur des données probantes de haut niveau et de niveau modéré pour l'efficacité, mais ayant démontré un bénéfice clinique limité, généralement recommandé.

⁴ Grade de recommandation A : Recommandation basée sur des données probantes de haut niveau pour l'efficacité, ayant démontré un bénéfice clinique substantiel, fortement recommandé.

3.3.1.3 British Columbia Cancer Agency (BCCA)

En 2013, la BCCA a publié des recommandations portant sur le traitement des lymphomes malins incluant la LLC [BC Cancer Agency, 2014]. Les recommandations de traitement incluent :

- Pour les patients atteints d'un LNHi avancé symptomatique pour qui un traitement s'avère nécessaire, le traitement de première intention recommandé est la combinaison de la bendamustine et du rituximab.
- La combinaison de la bendamustine et du rituximab est aussi indiquée pour les patients atteints d'un LNHi (LF, de la zone marginale ou lymphoplasmocytaire) récidivant ou réfractaire qui ne peut plus être contrôlé par les traitements standards suggérés par la BCCA, ce qui inclut la radiothérapie, les agents alkylants comme la cyclophosphamide et les analogues des purines tels que la fludarabine (indication du protocole fourni).

3.3.1.4 Alberta Health Services

En 2014, l'*Alberta Health Services* a publié un guide de pratique clinique sur la prise en charge du lymphome [Alberta Health Services, 2014]. Les recommandations de traitement incluent :

- Pour les patients atteints d'un LF de grade 1, 2 ou 3a de stade III ou IV, ou présentant des symptômes B ou un stade I/II *bulky*, le traitement de première intention recommandé est la combinaison de la bendamustine et du rituximab.
- Pour les patients atteints d'un LF récidivant, le traitement doit être individualisé. Les options incluent le retraitement avec la thérapie initiale, l'allogreffe ou l'autogreffe de cellules souches, des chimiothérapies standards (p. ex., bendamustine, chlorambucil, CVP, fludarabine, étoposide) et la radioimmunothérapie.

3.3.2 Revue systématique

En 2012, **Vidal et ses collaborateurs** (Cochrane Collaboration) ont publié les résultats d'une revue systématique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine pour le traitement d'un lymphome à cellules B indolent incluant la LLC [Vidal *et al.*, 2012]. Les patients devaient être atteints d'un lymphome à cellules B indolent (LLC, LF, lymphome du manteau, lymphoplasmocytaire ou de la zone marginale). La bendamustine pouvait être administrée en monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie, en traitement de première intention ou pour la maladie récidivante.

Cinq études totalisant 13 publications ont été retenues (n = 1 294) [Niederle, 2012; Rummel *et al.*, 2010; Knauf *et al.*, 2009; Rummel *et al.*, 2009; Herold *et al.*, 2006]. Les suivis médians ont varié de 28 à 44 mois. Entre 40 % et 52 % des patients étaient atteints d'un LF. Deux des études avaient uniquement inclus des patients atteints d'une LLC [Niederle, 2012; Knauf *et al.*, 2009]. Trois études incluaient des patients n'ayant jamais reçu de traitement [Knauf *et al.*, 2009; Rummel *et al.*, 2009; Herold *et al.*, 2006], alors que les deux autres incluaient des patients ayant déjà été traités [Niederle, 2012; Rummel *et al.*, 2010]. La bendamustine était comparée à un régime de chimiothérapie contenant un agent alkylant (CHOP, COP, chlorambucil) [Knauf *et al.*, 2009; Rummel *et al.*, 2009; Herold *et al.*, 2006] ou un analogue des purines (fludarabine) [Niederle, 2012; Rummel *et al.*, 2010].

Il est à noter que trois des études retenues dans cette revue systématique n'ont pas été sélectionnées pour cet outil d'aide à la décision puisqu'elles traitaient spécifiquement de LLC

[Niederle, 2012; Knauf *et al.*, 2009] ou utilisaient un traitement de première intention sans rituximab et un protocole de bendamustine atypique [Herold *et al.*, 2006].

Les risques relatifs de réponses globale et complète ont varié entre 0,86 et 2,22 et entre 1,10 et 16,15 (RR > 1 est en faveur de la chimiothérapie contenant la bendamustine contre une toute autre chimiothérapie). Trois études ont rendu compte des résultats de survie globale et aucune n'a démontré de différence significative [Niederle, 2012; Knauf *et al.*, 2009; Herold *et al.*, 2006]. La réduction du risque de progression ou de décès en faveur de la bendamustine a varié entre 9 % et 72 % (HR entre 0,28 et 0,91) [37, 53-55]. Une seule étude a évalué la qualité de vie des patients et aucune différence significative n'a été observée (bendamustine contre chlorambucil) [53]. Les risques relatifs d'effets indésirables de grades 3-4 de deux études ont été regroupés. Le risque relatif estimé a été statistiquement supérieur pour le groupe CHOP ou fludarabine comparativement à celui du groupe bendamustine (RR = 0,68 [IC 95 % : 0,51-0,89]) [37, 55].

Les auteurs concluent qu'il est impossible de déterminer si la bendamustine augmente la survie globale chez les patients atteints d'un lymphome indolent à cellules B. La bendamustine peut prévenir ou retarder la progression d'un lymphome et augmenter la réponse au traitement. Étant donné qu'aucun des traitements de chimiothérapie d'induction disponible à ce jour ne confère un avantage de survie et étant donné l'augmentation de la survie sans progression dans les études incluses et le taux similaire d'effets indésirables de grades 3-4, les auteurs indiquent que l'utilisation de la bendamustine peut être considérée comme une option de traitement d'un lymphome indolent à cellules B.

3.3.3 Consensus d'experts

3.3.3.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

En 2014, le NCCN a mis à jour son consensus d'experts sur la prise en charge du lymphome non hodgkinien indolent (incluant la LLC; version 5) [50]. Les recommandations incluent :

- Les options de traitement de première intention pour les patients atteints d'un LF de grade 1 ou 2 de stade II *bulky*, III ou IV, nécessitant un traitement incluent :
 - la combinaison de la bendamustine et du rituximab (grade de recommandation 1);
 - R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) (grade de recommandation 1);
 - R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) (grade de recommandation 1);
 - le rituximab en monothérapie (grade de recommandation 2A)⁵.
- Pour la deuxième ligne de traitement et les subséquentes, les options incluent :
 - la chimio-immunothérapie telle que mentionnée pour la première intention;
 - FCMR (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab) (grade de recommandation 1);
 - fludarabine en combinaison avec le rituximab (grade de recommandation 2A);
 - Idelalisib (grade de recommandation 2A);
 - lénalidomide en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab (grade de recommandation 2A);

⁵ Grade de recommandation 2A : Recommandation basée sur des données probantes de niveau faible, avec consensus unanime que l'intervention est appropriée.

- la radioimmunothérapie (grade de recommandation 1)⁶;
- la fludarabine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab;
- le rituximab en monothérapie;
- R-FND (rituximab, fludarabine, mitoxantrone, dexaméthasone);
- les thérapies utilisées en seconde intention du traitement du lymphome diffus à grandes cellules B incluant, entre autres, la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab.

3.3.3.2 Joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board

En 2014, **Kuruville et ses collaborateurs** ont publié un guide de pratique clinique canadien du traitement de première intention du LF indolent [Kuruville *et al.*, 2015]. Les recommandations de traitement incluent :

- Pour les patients atteints d'un LF indolent avancé symptomatique, la chimio-immunothérapie préférentiellement recommandée est la combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention (grade de recommandation 1)⁷.

⁶ Grade de recommandation 1 : Recommandation basée sur des données probantes de haut niveau, avec consensus unanime que l'intervention est appropriée.

⁷ Grade de recommandation 1 : Recommandation basée sur des données probantes de haut niveau, avec consensus unanime que l'intervention est appropriée.

4. DISCUSSION

Au Québec, les traitements de première intention standards pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé symptomatique sont le R-CHOP ou le R-CVP [Federico *et al.*, 2013; Marcus *et al.*, 2008; Hiddemann *et al.*, 2005]. Chez les patients présentant une maladie récidivante ou réfractaire, les options de traitement sont limitées. Elles incluent de redonner le même traitement reçu en première intention ou de favoriser un plan de traitement qui évite la résistance croisée dans le cas d'une rechute précoce [Dreyling *et al.*, 2014]. La bendamustine, une molécule aux propriétés à la fois d'agent alkylant et d'antimétabolite, est une des options de traitement pour ces patients. Cet outil d'aide à la décision avait pour objectif de faire état de la documentation scientifique pertinente à l'utilisation de la bendamustine chez ces patients, en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab en appui aux évaluations des comités de pharmacologie des établissements.

Combinaison de la bendamustine et du rituximab pour le traitement de première intention d'un lymphome folliculaire indolent

Devis des études

Deux études randomisées de phase III, StiL NHL-1 et BRIGHT, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de la bendamustine et du rituximab (BR) pour le traitement de première intention d'un lymphome non hodgkinien indolent [Flinn *et al.*, 2014; Rummel *et al.*, 2013]. Ces deux études à devis ouvert ont évalué la non infériorité du taux de réponse complète (BRIGHT) ou de la survie sans progression (StiL NHL-1) de BR par rapport aux traitements standards, c'est-à-dire R-CHOP et R-CVP. L'utilisation d'un essai de non infériorité plutôt que de supériorité était justifié, étant donné que les résultats attendus avec la combinaison BR étaient similaires à ceux obtenus avec R-CHOP et que la bendamustine semblait toutefois présenter un profil d'innocuité favorable [Hahn, 2012; Lesaffre, 2008; Weide *et al.*, 2004].

Pour les essais de non infériorité, une analyse en intention de traiter n'a pas le même effet conservateur de la validité que pour les essais de supériorité, puisque si plusieurs patients quittent l'étude, le résultat aura tendance à s'équivaloir. Par conséquent, il est recommandé d'analyser les données en *per protocole* et en intention de traiter, afin de tester la robustesse des résultats [Hahn, 2012; Lesaffre, 2008]. Rummel *et al.* ont uniquement présenté l'analyse *per protocole* des résultats de l'étude StiL NHL-1 et Flinn *et al.* n'ont pas spécifié le type d'analyse effectuée. Il est généralement accepté qu'une étude conçue pour la non infériorité puisse être testée pour la supériorité par la suite, sans pénalité pour un test multiple, tel qu'effectué par Rummel [Hahn, 2012; Lesaffre, 2008]. Les résultats de supériorité de cette étude peuvent donc être interprétés telle une étude de supériorité conventionnelle. Sur la base de ces éléments, l'étude de Rummel est de bonne qualité méthodologique et l'étude de Flinn a quelques faiblesses, toutefois insuffisantes pour remettre en doute les conclusions obtenues.

Résultats oncologiques

Le LFi avancé est, dans la plupart des cas, une maladie incurable. Les objectifs du traitement sont donc de prolonger la survie globale et la survie sans progression tout en maximisant la qualité de vie des patients [Van der Jagt *et al.*, 2012]. Bien que le taux de réponse au traitement soit un

résultat intéressant, s'il ne s'accompagne pas d'une meilleure survie globale, survie sans progression ou qualité de vie, son intérêt est moindre. Cependant, la majorité des études incluses dans ce guide avait comme objectif primaire la détermination du taux de réponse. Des études sur la LLC suggèrent que la qualité de réponse est un critère de substitution acceptable de résultats à long terme tels que la survie sans progression et la survie globale [Knauf *et al.*, 2012; Hallek *et al.*, 2010; Wierda *et al.*, 2010]. Dans ce sens, Rummel *et al.* ont récemment suggéré une association entre l'obtention d'une réponse complète et une meilleure survie globale chez les patients recevant BR ou R-CHOP en traitement de première intention [Rummel *et al.*, 2014b]. L'expérience clinique démontre aussi qu'une prolongation de la survie sans progression est souvent associée à une amélioration de la qualité de vie des patients [Ghielmini, 2010].

Selon Flinn et ses collaborateurs, le taux de réponse complète obtenu avec BR a été non inférieur à celui obtenu avec R-CHOP, alors que selon Rummel et ses collaborateurs, le taux de réponse complète a été supérieur chez le groupe BR. Des taux de réponse complète de 31 % et de 40 % ont été obtenus avec BR, alors que ceux obtenus avec le traitement standard ont été de 25 % et de 30 %. Dans les deux études, seule une proportion des patients étaient atteints d'un lymphome folliculaire (étude de Flinn : 70 % et Rummel : 54 %). Cependant, les analyses de sous-groupes ont montré que les résultats de réponse complète chez ces patients étaient similaires à ceux de la population générale de l'étude [Flinn *et al.*, 2014]. Les taux de réponse globale ont été similaires entre les groupes BR et traitement standard dans les deux études (93 % et 97 % contre 91 %). Des études antérieures ont démontré un taux de réponse complète de 20 % pour R-CHOP et des taux de réponse globale de 81 % et de 96 % pour R-CVP et R-CHOP respectivement [Marcus *et al.*, 2008; Hiddemann *et al.*, 2005].

Flinn et ses collaborateurs n'ont pas rendu compte de résultats de survie sans progression ni de survie globale à ce jour; seule la réponse au traitement a été incluse dans cette publication, ce qui constitue, pour l'instant, une faiblesse importante de l'étude [Flinn *et al.*, 2014]. Rummel et ses collaborateurs ont démontré la supériorité de BR par rapport à R-CHOP en ce qui a trait à la survie sans progression, pour la population globale de l'étude incluant les lymphomes folliculaires [Rummel *et al.*, 2013]. Les autres options de traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé sont R-CHOP et R-CVP, dont la supériorité de la survie sans progression a été démontrée dans trois études de phase III [Federico *et al.*, 2013; Marcus *et al.*, 2008; Hiddemann *et al.*, 2005]. Le taux de survie sans progression obtenu par Rummel et ses collaborateurs pour le groupe R-CHOP (31,2 mois) semble être inférieur par rapport aux résultats des études de Federico et ses collaborateurs (survie sans échec du traitement à 3 ans : 68 % et survie sans progression médiane : non atteinte) et de Hiddemann et ses collaborateurs (réduction du risque d'échec du traitement de 60 % contre HR = 0,58 [IC 95 % : 0,44-0,74], $p < 0,0001$) [Federico *et al.*, 2013; Hiddemann *et al.*, 2005]. Plusieurs raisons pourraient expliquer ces différences. Les patients de l'étude de Federico et ses collaborateurs étaient plus jeunes (médiane : 56 ans contre 63 ans), le stade de leur maladie était moins avancé (stade IV : 64 % contre 78 %) et la moelle osseuse était moins souvent atteinte (54 % contre 67 %). Les patients de l'étude de Hiddemann et ses collaborateurs étaient aussi plus jeunes (54 ans contre 63 ans) et moins de patients présentaient des niveaux de LDH élevé (23 % contre 33 %). L'intensité des doses administrées a été de 88,8 % dans l'étude de Rummel et ses collaborateurs comparativement à 96 % dans celle de Federico et ses collaborateurs. Alors que l'étude de Rummel et ses collaborateurs incluait plusieurs types histologiques (LF : 54 %), l'étude de Hiddemann et ses collaborateurs incluait uniquement des patients atteints d'un LF. De plus, aucun des patients de l'étude de Rummel et ses collaborateurs

n'a reçu de traitement de consolidation, contrairement à ceux de l'étude de Hiddemann et ses collaborateurs.

Rummel et ses collaborateurs n'ont pas observé de différences significatives de survie globale entre les groupes BR et R-CHOP. Bien que le nombre d'événements soit insuffisant pour tirer une conclusion définitive, Rummel et ses collaborateurs ont indiqué des taux estimés de survie globale à 10 ans de 67,4 % pour BR et de 60,1 % pour R-CHOP. Rummel et ses collaborateurs ont démontré une survie sans progression et une survie sans traitement anti-lymphome supérieure chez les patients traités avec BR, suggérant que ces patients pourraient vivre plus longtemps sans symptôme de la maladie. En effet, les résultats de qualité de vie de l'étude BRIGHT, publiés sous la forme d'abrévés, indiquent que le statut de santé globale des patients traités avec BR a été supérieur [Burke *et al.*, 2012]. Toutefois, une étude publiée permettrait de confirmer davantage ces conclusions.

En somme, le taux de réponse complète obtenu chez les patients traités avec BR a été non inférieur ou supérieur à celui obtenu avec les traitements standards (R-CHOP et R-CVP), et l'étude de phase III StiL NHL-1 a démontré que le traitement BR était associé à une survie sans progression supérieure par rapport à R-CHOP. À ce jour, aucune différence significative de survie globale n'a été observée.

Innocuité

Puisque les LNHi affectent généralement les personnes âgées, les effets indésirables sont une préoccupation importante chez cette population plus vulnérable, ayant souvent des comorbidités et parfois des dysfonctions hépatiques ou rénales. Dans l'ensemble, les études StiL NHL-1 et BRIGHT ont rendu compte des profils d'innocuité en faveur de BR comparativement à R-CHOP. Les taux de neutropénie de grades 3-4 (29 % et 39 % contre 69 % et 87 %) et de leucopénie de grades 3-4 (32 % et 37 % contre 72 %) ont été statistiquement inférieurs chez les patients traités avec BR comparativement à ceux traités avec R-CHOP. Par contre, le taux de lymphocytopenies a été statistiquement supérieur chez les patients traités avec BR (61-74 % contre 33-43 %). Selon Flinn et ses collaborateurs, les taux de neutropénie et de leucopénie ont été similaires pour les groupes BR et R-CVP et les patients ayant reçu BR ont eu davantage de leucopénies (63 % contre 28 %).

Les effets indésirables non hématologiques associés à BR les plus fréquents ont été les nausées (63 %), les infections (37-54 %), la fatigue (51 %) et les vomissements (27 %). Selon Flinn et ses collaborateurs, statistiquement plus de patients traités avec BR ont souffert de nausées et de vomissements comparativement aux patients traités avec R-CVP, alors que la fréquence de ces effets indésirables chez les patients ayant reçu R-CHOP a été similaire. Selon Rummel et ses collaborateurs, moins de patients ont souffert d'infections (37 % contre 50 %), de paresthésies et de neuropathies périphériques (7-9 % contre 29-44 %) avec BR comparativement à R-CHOP.

Un des effets indésirables importants de la bendamustine est la réaction infusionnelle précisée dans les études comme de la fièvre, des frissons, le prurit ou un rash. Rummel et ses collaborateurs ont rendu compte d'érythèmes et de réactions allergiques de la peau (16 % et 15 %), alors que Flinn et ses collaborateurs ont indiqué une réaction infusionnelle chez 24 % des patients. Cependant, un traitement prophylactique, un suivi des symptômes et l'enseignement au patient contribuent grandement à réduire l'ampleur de ceux-ci [Koolwine *et al.*, 2014].

Bien que l'alopecie ne soit pas un effet indésirable mettant en danger la vie des patients, elle a un impact important sur leur estime de soi et donc, sur leur qualité de vie. Le taux nettement

inférieur d'alopecie (0-4 % contre 51-100 %) pour le groupe BR en comparaison avec CHOP constitue donc un bénéfice pour certains patients recevant une chimiothérapie de première intention. Par contre, ce bénéfice est moins important en comparaison avec un traitement CVP (4 % contre 21 %).

En conclusion, la combinaison BR est non inférieure ou supérieure au traitement standard en termes de réponse complète. La survie sans progression a été supérieure chez les patients traités avec BR comparativement à R-CHOP dans une étude de phase III randomisée. La combinaison BR a un profil d'innocuité favorable par rapport à R-CHOP et similaire à R-CVP.

Bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent récidivant ou réfractaire

Chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant, les options de traitement incluent le retraitement avec la thérapie de première intention si la réponse obtenue avait été satisfaisante, un plan de traitement qui évite la résistance croisée dans le cas de rechute précoce, la radioimmunothérapie ou la greffe de cellules souches autologue. Parmi les options de chimiothérapie, la bendamustine en monothérapie et en combinaison avec le rituximab ont été évaluées dans ce guide.

Bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent récidivant

Devis des études

Deux études de phase II ont évalué la bendamustine en monothérapie et deux études de phase II et une étude de phase III (StiL NHL-2), présentée sous la forme de deux abrégés, ont évalué la combinaison BR pour le traitement d'un LNHi récidivant [Rummel *et al.*, 2014a; Ohmachi *et al.*, 2010; Rummel *et al.*, 2010; Robinson *et al.*, 2008; Rummel *et al.*, 2005; Heider et Niederle, 2001]. Les patients n'avaient jamais reçu le rituximab dans 2 études [Rummel *et al.*, 2005; Heider et Niederle, 2001] et 40-56 % des patients l'avaient reçu dans 3 études [Rummel *et al.*, 2014a; Ohmachi *et al.*, 2010; Rummel *et al.*, 2010; Robinson *et al.*, 2008]. Deux études incluaient des patients dont la maladie était réfractaire au dernier régime de chimiothérapie (30-36 %) [Ohmachi *et al.*, 2010; Rummel *et al.*, 2005]. Les populations de patients étaient aussi très hétérogènes entre les études en ce qui a trait aux types histologiques (LF : 25-75 %) ainsi qu'aux nombre et type de régimes de chimiothérapie antérieurs. Dans l'étude StiL NHL-2, le traitement comparateur utilisé était la fludarabine à une dose de 25 mg/m² administrée 3 jours, alors que la dose recommandée et utilisée en clinique est de 25 mg/m² administrée 5 jours, ce qui constitue une faiblesse de cette étude [Rummel *et al.*, 2014a; Rummel *et al.*, 2010]. Toutefois, les experts jugent ce traitement comparateur acceptable.

Résultats oncologiques

La bendamustine en monothérapie et la combinaison BR chez les patients dont la maladie a récidivé sont associés à des taux de réponse globale et complète élevés. Toutefois, l'usage antérieur de rituximab est associé à un taux de réponse complète légèrement inférieur. En effet, les taux de réponse globale ont varié entre 73 % et 92 % et les taux de réponse complète ont varié entre 11 % et 60 %. Les taux de réponse ont donc été comparables ou légèrement inférieurs à ceux observés avec la combinaison BR en traitement de première intention (globale : 93-97 %, complète : 31-40 %). Cependant, les études incluant des patients ayant reçu le rituximab antérieurement ont rendu compte de taux de réponse complète similaires ou

légèrement inférieurs aux études incluant des patients ne l'ayant jamais reçu (39-41 % contre 11-60 %). Il est à noter qu'aujourd'hui, très peu de patients seraient traités en deuxième ou troisième intention sans avoir reçu le rituximab antérieurement, ce qui réduit grandement la validité externe de ces résultats.

La survie sans progression semble être supérieure chez les patients traités avec BR comparativement à celle obtenue avec les autres traitements évalués. Des médianes de survie sans progression de 16 mois pour la bendamustine en monothérapie, de 24-34 mois pour la combinaison BR et de 12 mois pour la combinaison FR ont été établies. Pour la bendamustine en monothérapie, uniquement une étude de phase II (Heider et Neiderle) a indiqué une survie sans progression alors que le suivi de celle d'Ohmachi et ses collaborateurs n'a pas été suffisant pour renseigner sur ce point [Ohmachi *et al.*, 2010; Heider et Niederle, 2001]. De plus, aucun patient n'avait reçu le rituximab antérieurement. En ce qui a trait à la combinaison BR, la survie sans progression médiane a été de 24 mois dans l'étude de phase II de Rummel et ses collaborateurs, et de 34 mois, selon leur étude StiL NHL-2. Il est à noter qu'aucune de ces études n'a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement incluant la bendamustine à la suite de la combinaison BR reçue comme première thérapie.

La survie globale semble avoir été supérieure chez les patients ayant reçu BR comparativement aux patients ayant reçu la bendamustine en monothérapie ou la combinaison FR. Selon l'étude StiL NHL-2, une survie globale médiane de 110 mois a été observée comparativement à 49 mois pour la combinaison FR. La bendamustine en monothérapie a été associée à une survie globale de 36 mois.

Les autres options de traitement utilisées pour la maladie récidivante sont R-CHOP, FCR, et R-FCM (voir le tableau ci-dessous) [Horning *et al.*, 2005; Witzig *et al.*, 2002]. Bien qu'une comparaison indirecte comporte des limites importantes, les taux de réponse et médianes de survie sans progression sont similaires à ceux observés avec BR. Seul BR a démontré un avantage de survie dans une étude de phase III. Parmi les autres options de traitement, les taux de réponse globale obtenus ont varié entre 79 % et 90 % et les taux de réponse complète, entre 30 % et 74 %. La survie sans progression a été de 16 mois et de 33 mois et une étude de phase II a indiqué un délai médian avant une progression supérieur à 45 mois [Sacchi *et al.*, 2007]. Ces résultats obtenus avec FCR semblent être légèrement supérieurs aux autres traitements; cependant, uniquement 4 % des patients avaient reçu le rituximab antérieurement alors que 40 % des patients l'avaient reçu dans l'étude StiL NHL-2. Aucun autre traitement de la maladie récidivante n'a montré un avantage de survie globale aussi important que l'étude StiL NHL-2 (BR contre FR : 110 mois contre 49 mois).

Tableau 5 Options de traitement des patients atteints d'un LNHi récidivant

Traitement	n	Réponse globale	Réponse complète	Survie sans progression médiane	Survie globale médiane	Référence
Bendamustine en monothérapie	127	73-91 %	11-39 %	16 mois	36 mois	Phase II : Ohmachi <i>et al.</i> , 2010 Phase I/II : Heider et Niederle, 2001
BR	238	84-92 %	39-60 %	24-34 mois	110 mois	Phase II : Robinson <i>et al.</i> , 2008 Phase III : Rummel <i>et al.</i> , 2014b; 2010; 2005
FR	99	53 %	16 %	12 mois	49 mois	Phase III : Rummel <i>et al.</i> , 2014b; 2010
R-CHOP	234	85 %	30 %	33,1 mois	À 5 ans : 64,7 %	Phase III : Van Oers <i>et al.</i> , 2010; 2006
FCR	76	87-90 %	67-74 %	Délai médian avant la progression > 45 mois	À 8 ans : 78 %	Phase II : Tam <i>et al.</i> , 2006 Phase II : Sacchi <i>et al.</i> , 2007
R-FCM	66	79 %	33 %	16 mois	À 2 ans : 65 %	Phase III : Forstpointner <i>et al.</i> , 2004

BR : Bendamustine rituximab; FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; FR : fludarabine rituximab; LF : lymphome folliculaire; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; R-FCM : rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone.

Innocuité

Dans l'ensemble, la bendamustine en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab a entraîné des effets indésirables principalement d'ordres hématologique et gastrointestinal. Une toxicité supérieure a été signalée par Ohmachi et ses collaborateurs, qui ont observé une neutropénie et une leucopénie de grades 3-4 chez 72 % des patients, des nausées chez 86 % des patients et de la fatigue chez 62 % des patients. Les résultats peuvent s'expliquer par le fait que la dose de bendamustine reçue par ces patients a été supérieure par rapport aux autres études (120 mg/m² contre 90 mg/m²).

Pour la combinaison BR, les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie, qui a varié entre 9 % et 36 %, et la leucopénie, qui a varié entre 12 % et 30 %. À titre comparatif, Van Oers et ses collaborateurs ont présenté un taux de neutropénie de grades 3-4 de 54,7 % chez les patients traités avec R-CHOP. Pour la combinaison BR, les toxicités non hématologiques ont été la nausée, qui a été signalée chez 70 % des patients dans l'étude de Robinson et ses collaborateurs et chez 43 % des cycles de traitement dans l'étude de phase II de Rummel et ses collaborateurs. Aucun résultat numérique de l'étude StiL NHL-2 n'a été précisé en ce qui a trait aux effets indésirables non hématologiques. Les auteurs n'ont toutefois présenté aucune différence entre le traitement BR et FR sur ce point. Aussi, la combinaison BR semble avoir une innocuité favorable par rapport à R-CHOP.

En somme, l'étude StiL NHL-2 semble démontrer une survie sans progression et une survie globale nettement supérieures chez les patients traités avec BR comparativement aux patients ayant reçu la combinaison FR. Toutefois, ces résultats ont uniquement été présentés sous la forme d'abrégiés et leur publication soutiendrait ces conclusions. Par comparaison indirecte, la survie sans progression et la survie globale des patients semblent également être inférieures

chez les patients traités avec la bendamustine en monothérapie comparativement aux patients ayant reçu BR. Par contre, ces régimes n'ont pas été comparés directement dans une même étude. Par comparaison indirecte, les toxicités hématologiques semblent inférieures avec la combinaison BR comparativement à la bendamustine seule (120 mg/m²) et les auteurs de l'étude StiL NHL-2 ont signalé des toxicités de la combinaison BR similaires à FR.

Bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un lymphome folliculaire indolent réfractaire au rituximab

Une étude de phase III comparant la bendamustine en monothérapie à la thérapie au choix de l'investigateur est en cours pour le traitement du lymphome indolent réfractaire au rituximab⁸.

Devis des études

Dans ce guide, une étude de phase III à un bras, une étude de phase II et une étude synthèse de ces deux dernières ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine en monothérapie pour le traitement d'un LNHi réfractaire au rituximab [Cheson *et al.*, 2010; Kahl *et al.*, 2010; Friedberg *et al.*, 2008]. Étant donné l'absence de traitement comparateur, l'étude de phase III à un bras de Kahl et ses collaborateurs a été cotée d'un niveau de données probantes de niveau II, telle une étude de phase II.

La population de patients incluse dans ces études était très hétérogène. En effet, plusieurs types histologiques étaient inclus : plus de la moitié des patients était atteinte d'un lymphome folliculaire (61-68 %) et 20 % des patients de l'étude de Friedberg et ses collaborateurs (0 % pour l'étude de Kahl et ses collaborateurs) étaient atteints d'un lymphome transformé. Les patients avaient reçu une médiane de deux régimes de chimiothérapie antérieurs, 36 % présentaient une maladie réfractaire à leur dernier traitement de chimiothérapie et tous, une maladie réfractaire au rituximab. Les régimes de chimiothérapie reçus antérieurement variaient grandement entre les patients. Alors que l'étude de Kahl et ses collaborateurs comptait principalement des patients traités avec une chimio-immunothérapie, celle de Friedberg et ses collaborateurs incluait en majorité des patients traités avec le rituximab en monothérapie. Comme l'étude de Cheson et ses collaborateurs est une compilation des études de Kahl et ses collaborateurs et Friedberg et ses collaborateurs, elle apporte peu d'information supplémentaire, mis à part des analyses incluant plus de patients et excluant les lymphomes transformés de l'étude de Friedberg et ses collaborateurs.

Résultats oncologiques

Considérant que pour cette indication, les patients ont reçu plusieurs traitements antérieurs et présentent une maladie réfractaire au rituximab, la réponse au traitement de bendamustine en monothérapie est jugée importante. Les taux de réponse globale ont varié entre 75 % et 77 % et les taux de réponse complète, entre 14 % et 23 %. Par ailleurs, les taux de réponse globale obtenus chez les patients présentant une maladie réfractaire à un agent alkylant (59 %) ou à un analogue de purine (60 %) confirment l'idée que la bendamustine soit une molécule aux propriétés à la fois alkylante et antimétabolite, et suggèrent que son efficacité serait maintenue dans ces conditions. La survie sans progression médiane a varié entre 7,1 et 9,7 mois.

⁸ ClinicalTrials.gov. A trial to investigate the efficacy of bendamustine in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) refractory to rituximab (ROBIN) [site Web]. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01289223. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289223>.

Les autres options de traitement ayant démontré une efficacité pour une maladie réfractaire au rituximab en monothérapie sont l'¹³¹I tositumomab et l'⁹⁰Y Ibritumomab tiuxetan (voir le tableau ci-dessous) [Horning *et al.*, 2005; Witzig *et al.*, 2002]. Les taux de réponse globale ont varié entre 59 % et 62 % et les taux de réponse complète, entre 15 % et 25 %. Toutefois, leur utilisation est limitée en raison de critères d'admissibilité très stricts, d'autres facteurs techniques et de leur accès difficile au Canada [Horning *et al.*, 2005; Witzig *et al.*, 2002]. Par ailleurs, les patients atteints d'un LNHi sont aujourd'hui, la plupart du temps, traités avec une chimio-immunothérapie et la résistance au rituximab se développe dans un contexte de résistance généralisée à la chimiothérapie. Aussi, l'efficacité de ces molécules demeure incertaine dans ce contexte particulier.

Tableau 6 Options de traitement des patients atteints d'un LNHi réfractaire au rituximab

Traitement	n	Réponse globale	Réponse complète	Délai avant la progression	Référence
Bendamustine	176	75-77 %	14-23 %	SSP : 7,1-9,7 mois	Phase II : Kahl <i>et al.</i> , 2010 Phase II : Friedberg <i>et al.</i> , 2008 Compilation : Cheson <i>et al.</i> , 2010
¹³¹ I tositumomab	24	62 %	25 %	n.d.	Phase II : Horning <i>et al.</i> , 2005
⁹⁰ Y Ibritumomab tiuxetan	54 LF	59 %	15 %	6,8 mois	Phase II : Witzig <i>et al.</i> , 2002

LF : lymphome folliculaire; Réf. : référence; SSP : survie sans progression.

En somme, la bendamustine en monothérapie est une option de traitement efficace chez les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab. Toutefois, l'absence de traitement comparateur dans les études évaluées ne permet pas d'évaluer l'ampleur de cet effet.

Innocuité

Étant donné que les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab ont été lourdement traités, les effets indésirables chez cette population sont souvent plus importants. Dans l'ensemble, la bendamustine a entraîné des effets indésirables considérables, principalement d'ordres hématologique et gastrointestinal. Les taux de neutropénie de grades 3-4 ont varié entre 54 % et 61 %, incluant des neutropénies fébriles de grades 3-4 chez 10 % et 1 % des patients respectivement. Des leucopénies de grades 3-4 ont été observées chez 56 % des patients et de l'anémie de grades 3-4, chez 10 % et 12 % des patients. Les principaux effets indésirables d'ordre non hématologique de tous grades ont été les nausées (72-77 %), les infections (69 %) et la fatigue (49-64 %). Une réaction infusioennelle a été signalée chez 9-14 % des patients. Kahl et ses collaborateurs ont rendu compte de 6 décès qui pouvaient être liés au traitement avec la bendamustine (6 %). Cependant, Friedberg et ses collaborateurs n'en ont signalé aucun. Il est important de mentionner que la dose de bendamustine utilisée dans ces études était supérieure à celle utilisée dans les études récentes en combinaison avec le rituximab (120 mg/m² contre 90 mg/m²).

L'utilisation de régimes de chimiothérapie à base d'agents alkylants augmente le risque de formation de cancers secondaires. Suivant un traitement avec la bendamustine chez les patients

ayant reçu plusieurs régimes de chimiothérapie, le taux de cancers secondaires signalés a varié entre 2 % et 4 % (suivis médians des études d'environ 1 an et 2 ans).

Les autres options de traitement pour les patients dont la maladie est réfractaire au rituximab, soit l'¹³¹I tositumomab et l'⁹⁰Y Ibritumomab tiuxetan, ont aussi été associés à des toxicités principalement d'ordre hématologique, similaires au traitement avec la bendamustine en monothérapie [63, 64]. La neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie de grade 4 ont été diagnostiquées respectivement chez 18-35 %, chez 9-10 % et chez 4 %. Les effets indésirables non hématologiques de tous grades associés à l'⁹⁰Y Ibritumomab tiuxetan ont été l'asthénie (54 %), les frissons (25 %) et la fièvre (21 %) [64]. Pour l'¹³¹I tositumomab, 16 % des effets indésirables non hématologiques ont été de grades 3-4, incluant la pneumonie (10 %), la douleur (5 %) et la nausée (5 %) [63]. Des cancers secondaires ont été signalés chez 2-5 % des patients, ce qui est comparable à ce qui a été observé suivant un traitement avec la bendamustine en monothérapie.

Enfin, la bendamustine en monothérapie est un traitement relativement efficace pour les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab et pour qui peu d'options de traitement sont disponibles. L'absence de traitement comparateur laisse toutefois un doute sur l'ampleur de cette efficacité. De plus, les toxicités associées à ce traitement sont importantes et principalement d'ordres hématologique et gastrointestinal, mais relativement similaires aux autres options de traitement à ce stade de la maladie.

Place de la bendamustine dans le parcours du traitement du lymphome folliculaire indolent

Les études recensées tendent à indiquer que la bendamustine présente une activité significative et une tolérance acceptable pour le traitement du lymphome folliculaire indolent. Les experts du Québec et du Canada ainsi que divers groupes internationaux reconnaissent la valeur thérapeutique de la bendamustine dans cette indication.

Les études actuelles ne permettent pas de statuer sur le moment idéal d'utilisation au cours de la thérapie d'un patient. Toutefois, en raison de l'activité démontrée dans les études, il serait probablement bénéfique qu'un patient soit exposé à cette molécule au cours de son traitement. Le positionnement de la molécule dans le parcours thérapeutique du patient reste à la discrétion du médecin traitant. En considérant l'équivalence ou la supériorité de BR dans des études comparatives de bonne qualité méthodologique versus des traitements reconnus, il est raisonnable de préférer une utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab en première ligne ou en maladie récidivante alors que la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.

5. CONCLUSION

Le lymphome folliculaire indolent avancé est, dans la plupart des cas, une maladie incurable. Cet outil d'aide à la décision fait état de la documentation scientifique pertinente à l'utilisation de la bendamustine comme option de traitement du lymphome folliculaire indolent nécessitant un traitement en appuie aux évaluations des comités de pharmacologie des établissements.

Les études répertoriées ont permis d'établir que la combinaison BR est non inférieure ou supérieure aux traitements standards R-CVP et R-CHOP actuellement utilisés pour le traitement de première intention, en ce qui a trait aux taux de réponse et à la survie sans progression.

Chez les patients présentant une maladie récidivante n'ayant jamais reçu ou ayant obtenu une rémission d'au moins 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab, la combinaison BR est une option de traitement efficace. Les résultats de l'étude StiL NHL-2 semblent démontrer une survie sans progression et une survie globale nettement supérieures par rapport à la combinaison FR. Ce gain de survie globale de 5 ans n'a jamais été observé avec aucun autre traitement à ce stade de la maladie et est donc d'une signification clinique majeure.

Chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab, la bendamustine en monothérapie est une option de traitement. Les toxicités observées sont relativement importantes chez cette population de patients, souvent âgée et prétraitée.

En conclusion, la bendamustine en monothérapie et en combinaison avec le rituximab sont des options de traitement efficaces du lymphome folliculaire indolent. Il serait bénéfique que les patients atteints du lymphome folliculaire indolent avancé soient exposés à cette molécule au cours de leur parcours thérapeutique, préférablement en combinaison avec le rituximab en première ligne de traitement ou lors de la récurrence si la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.

6. CRITÈRES D'UTILISATION

Considérant les données probantes disponibles à ce jour et l'avis des experts, l'utilisation de la bendamustine est reconnue dans les indications suivantes :

1. Pour le traitement de première intention des patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, CD20 positif, nécessitant un traitement et ayant un statut de performance de l'OMS de 0 à 2, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est une des options de traitement recommandées (recommandation de grade A).
2. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie récidivante nécessitant un traitement, n'ayant jamais reçu le rituximab antérieurement ou ayant obtenu une rémission d'au moins 6 mois suivant le dernier traitement incluant le rituximab, la combinaison de la bendamustine (90 mg/m², aux jours 1 et 2 d'un cycle de 4 semaines) et du rituximab (375 mg/m², au jour 1 de chaque cycle) pour 6 cycles est l'une des options de traitement indiquées (recommandation de grade B).
3. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV, présentant une maladie ayant progressé pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant le rituximab (maladie réfractaire au rituximab) et nécessitant un traitement, la bendamustine en monothérapie (120 mg/m², administrée aux jours 1 et 2 d'un cycle de 3 semaines) est une option de traitement qui démontre des résultats d'ampleur cliniquement significatifs (recommandation de grade B).
4. Un patient atteint d'un lymphome folliculaire indolent de stade III ou IV devrait être exposé à la bendamustine au cours de son traitement (recommandation de grade D). Le positionnement de la molécule dans le parcours thérapeutique du patient reste à la discrétion du médecin traitant. Il est raisonnable de préférer l'utilisation de la bendamustine en combinaison avec le rituximab en première ligne ou en maladie récidivante alors que la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.

ANNEXE A

Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO⁹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus, tels des essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou encore des essais avec cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapports de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

⁹ Adapté de Cook *et al.*, 1992.

ANNEXE B

Études répertoriées sur ClinicalTrials.gov

Une recherche dans la base de données *Clinical Trials* a permis de répertorier 24 études pertinentes (janvier 2015).

Tableau B-1 Sommaire des études cliniques répertoriées sur ClinicalTrials.gov évaluant la bendamustine comme traitement de première intention

Traitement	Numéro d'identification	Phase	Statut
Obinutuzumab et chimiothérapie ou rituximab et chimiothérapie	NCT01332968 (GALLIUM)	phase III	En cours, pas en recrutement
Lénalidomide et rituximab ou R-CHOP, R-CVP ou BR	NCT01476787 (RELEVANCE)	phase III	En cours, pas en recrutement
Bendamustine, ofatumumab avec ou sans bortézomib	NCT01286272	phase II randomisée	En recrutement
Bendamustine et rituximab suivi d'un traitement de maintenance avec le rituximab chez les patients âgés	NCT01313611 (BRIEF)	phase II	Arrêtée
Bendamustine et ofatumumab	NCT01108341	phase II	Complétée, ne semble pas publiée
Bendamustine, rituximab suivi de ⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan	NCT01234766 (Fol-BRIte)	phase II	En cours, pas en recrutement
Bendamustine, rituximab avec ou sans bortézomib suivi de rituximab avec ou sans lénalidomide	NCT01216683	phase II randomisée	En recrutement
Bendamustine, bortézomib, rituximab	NCT01029730	phase II	En cours, pas en recrutement
Bendamustine, mitoxantrone, rituximab	NCT00901927	phase II	En cours, pas en recrutement

TableauB-2 Sommaire des études cliniques répertoriées sur ClinicalTrials.gov évaluant la bendamustine comme traitement d'un LNHi récidivant

Traitement	Numéro d'identification	Phase	Statut
Bendamustine chez les patients présentant une maladie réfractaire au rituximab	NCT01289223 (ROBIN)	phase III	En recrutement
Bendamustine et ofatumumab ou bendamustine chez les patients présentant un LNHi réfractaire au rituximab	NCT01077518	phase III	En recrutement
Bendamustine ou bendamustine et obinutuzumab (RO5072759, GA101) chez les patients présentant un LNHi réfractaire au rituximab	NCT01059630 (GADOLIN)	phase III	En recrutement
Bendamustine chez les patients présentant un LNHi récidivant ou réfractaire au rituximab	NCT01500083 (BENDACT)	phase III (innocuité)	Complétée, ne semble pas publiée
	NCT01596621	phase III	En recrutement
Idelalisib vs placebo en combinaison avec BR chez les patients présentant un LNHi récidivant	NCT01732926 (Bridalveil)	phase III	En recrutement
Ibrutinib en combinaison avec BR ou R-CHOP chez les patients présentant un LNHi récidivant	NCT01974440	phase III	En recrutement
Bendamustine et obinutuzumab ou polatuzumab vedotin et rituximab chez les patients présentant un LF récidivant ou réfractaire	NCT02257567	phase II randomisée	En recrutement
Bendamustine, rituximab, mitoxantrone et dexaméthasone chez les patients présentant un LF récidivant	NCT01133158	phase II	En cours, pas en recrutement
GDC-0199 (ABT-199) en combinaison avec BR ou rituximab chez les patients présentant un LF récidivant ou réfractaire	NCT02187861	phase II randomisée	En recrutement
Bendamustine et ofatumumab suivi d'un traitement de maintenance avec ofatumumab chez les patients présentant un LNHi récidivant	NCT01294579	phase II	En recrutement
Bendamustine à doses élevées chez les patients présentant un LF récidivant avant une greffe de cellules souches	(BENEFIT) NCT02008006	phase II	En recrutement
Bendamustine, obatoclaix mésylate, rituximab chez les patients présentant un LNHi récidivant ou réfractaire	NCT01238146	phase I/II	Retirée avant le recrutement
Bendamustine, temsirolimus, rituximab chez les patients présentant un LF ou lymphome du manteau récidivant	NCT01078142 (BERT)	phase I/II	En recrutement
Bendamustine, veliparib, rituximab chez les patients présentant un lymphome, un myélome multiple ou une tumeur solide récidivant ou réfractaire	NCT01326702	phase I/II	En cours, pas en recrutement
Bendamustine et bortézomib chez les patients présentant un LNHi récidivant ou réfractaire	NCT00426855	phase I/II	Complétée, ne semble pas publiée

RÉFÉRENCES

- Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical practice guideline LYHE-002 Version 8. Edmonton, AB : Alberta Health Services; 2014. Disponible à : <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
- Alberta Health Services. Chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007 Version 2. Edmonton, AB : Alberta Health Services; 2013. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20140705025212/http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe007.pdf>.
- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717-20.
- Aurora V et Winter JN. Current controversies in follicular lymphoma. *Blood Rev* 2006;20(4):179-200.
- BC Cancer Agency. Lymphoma, Chronic Leukemia, Myeloma [site Web]. Vancouver, BC : BC Cancer Agency; 2014. Disponible à : <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-management-guidelines/lymphoma-chronic-leukemia-myeloma>.
- Burke J, Van der Jagt RH, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Differences in quality of life between bendamustine plus rituximab compared with standard first-line treatments in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma or mantle cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120(21):Abstract 155.
- Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(6):452-7.
- Connors JM. Non-Hodgkin lymphoma: The clinician's perspective—A view from the receiving end. *Mod Pathol* 2013;26(Suppl 1):S111-8.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-11S.
- Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. Bendamustine: Role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk Lymphoma* 2014;55(7):1471-8.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii76-82.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi59-63.

- Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1506-13.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555-62.
- Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: The BRIGHT study. *Blood* 2014;
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. 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* 2004;104(10):3064-71.
- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1202-8.
- Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):204-10.
- Ghielmini M. Follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii151-3.
- Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24(3):561-76.
- Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr* 2012;55(11):403-7.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164-74.
- Heider A et Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 2001;12(9):725-9.
- Herold M, Schulze A, Niederwieser D, Franke A, Fricke HJ, Richter P, et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: Results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(2):105-12.

- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.
- Hiraoka N, Kikuchi J, Yamauchi T, Koyama D, Wada T, Uesawa M, et al. Purine analog-like properties of bendamustine underlie rapid activation of DNA damage response and synergistic effects with pyrimidine analogues in lymphoid malignancies. *PLoS One* 2014;9(3):e90675.
- Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, Goris M. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23(4):712-9.
- Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: Implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31.
- Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010;116(1):106-14.
- Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159(1):67-77.
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378-84.
- Koolwine J, Crosbie T, Gazze G, Turner R, Wiernikowski J, Assaily W. A Canadian perspective on the safe administration of bendamustine and the prevention and management of adverse events. *Curr Oncol* 2014;21(1):35-42.
- Kuruville J, Assouline S, Hodgson D, MacDonald D, Stewart D, Christofides A, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: Joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(2):59-74.
- Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbeil J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):309-17.
- Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66(2):150-4.
- Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, Merkle K. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(2):99-104.

- Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1582-9.
- Lopez-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 3):1-14.
- Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579-86.
- Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417-23.
- National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment—for health professionals (PDQ®). Treatment for Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult NHL [site Web]. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2014. Disponible à : http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#section/_258 (consulté le 11 décembre 2014).
- National Cancer Institute. FDA Approval for Bendamustine Hydrochloride [site Web]. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2013. Disponible à : <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bendamustine-hydrochloride> (consulté le 13 novembre 2014).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 5.2014. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2014. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Niederle N. Bendamustine versus fludarabine in chronic lymphocytic leukemia [site Web]. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01423032. 2012. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01423032>.
- Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
- Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101(9):2059-64.
- Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4473-9.
- Rodriguez-Abreu D, Llanos Muñoz M, Provencio Pulla M, Rueda Dominguez A, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(11):760-4.

- Rummel MJ, Balsler C, Kaiser U, Böck HP, B. SM, Heider A, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent, or mantle cell lymphomas – 8-year follow-up results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2014a;124(21):Abstract 145.*
- Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL) – 7 year updated results from the StiL NHL1 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2014b;124(21):Abstract 4407.*
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet 2013;381(9873):1203-10.*
- Rummel MJ, Kaiser U, Balsler C, Stauch MB, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas – Final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116(21):Abstract 856.*
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114(22):Abstract 405.*
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol 2005;23(15):3383-9.*
- Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, Tucci A, Merli F, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma. *Cancer 2007;110(1):121-8.*
- Santé Canada. Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur ^{Pr}TREANDA^{MD} [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_treanda_149814-fra.php (consulté le 13 novembre 2014).
- Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet 2012;380(9844):848-57.*
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto, ON : SCC; 2015. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=qc>.

- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.
- Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma [site Web]. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2014. Disponible à : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (consulté le 30 avril 2014).
- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5019-26.
- Tam CS, Wolf M, Prince HM, Januszewicz EH, Westerman D, Lin KI, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(11):2412-20.
- Van der Jagt R, Laneuville P, Macdonald D, Stewart D, Christofides A, Sehn LH. A Canadian perspective on bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol* 2012;19(3):160-8.
- Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-8.
- Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-301.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009045.
- Weide R, Pandorf A, Heymanns J, Koppler H. Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): A very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2004;45(12):2445-9.
- Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1749-55.
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-9.
- Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, Barosi G, Carella AM, Lazzarino M, et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2013;88(3):185-92.