



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

LEVACT 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 5 flacons de 25 mg (CIP 577 863-2)

Boîte de 20 flacons de 25 mg (CIP 577 864-9)

Boîte de 5 flacons de 100 mg (CIP 577 865-5)

Laboratoire MUNDI PHARMA

bendamustine

Code ATC : L01AA09

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (procédure décentralisée) : 15/07/2010

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bendamustine

1.2. Originalité

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant antitumoral.

1.3. Indications

« - Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

- Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie et Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.»

1.4. Posologie

« Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie

100 mg/m² de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 4 semaines.

Lymphomes non hodgkinien indolent en monothérapie chez les patients réfractaires au rituximab

120 mg/m² de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 3 semaines.

Myélome multiple

120-150 mg/m² de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2, prednisone 60 mg/m² IV ou per os de J1 à J4 ; toutes les 4 semaines. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01A	Agents alkylants et apparentés
L01AA	Analogues des Moutardes à l'Azote
L01AA09	Bendamustine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

A. Leucémie lymphoïde chronique

CHLORAMINOPHÈNE (chlorambucil)

B. Lymphome non hodgkinien

Néant

C. Myélome multiple

- ALKERAN (melphalan)
- ENDOXAN ASTA (cyclophosphamide)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

A. Leucémie lymphoïde chronique

- FLUDARA (fludarabine)
 - MABTHERA (rituximab)
 - MABCAMPATH (alemtuzumab) indiqué lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée
 - ARZERRA (ofatumumab) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab
- Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)...

B. Lymphome non hodgkinien

ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) notamment indiqué dans le LNH à cellules B CD 20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.

Autres traitements indiqués dans le traitement des LNH (sans précision de la ligne de traitement) :

- ALKERAN (melphalan),
- CHLORAMINOPHÈNE (chlorambucil),
- ENDOXAN (cyclophosphamide),
- HOLOXAN (ifosfamide),
- MABTHERA (rituximab),
- ROFERON ; INTRONA (interféron alfa)

Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone), avec ou sans doxorubicine (anthracycline),

C. Myélome multiple

- BICNU (carmustine)
- CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée)
- INTRONA (interféron alfa 2b)
- ONCOVIN (vincristine)
- REVLIMID (lénalidomide)
- THALIDOMIDE PHARMION (thalidomide)
- VELCADE (bortezomib)

Les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone) à forte dose sont utilisés seuls ou en association aux cytotoxiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La bendamustine a été utilisée en République Démocratique Allemande depuis les années 1970 et a obtenu une AMM en Allemagne en 2003 dans la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple.

Aux Etats-Unis, la bendamustine a été approuvée en 2007 dans la leucémie lymphoïde chronique et en 2008 dans le lymphome non hodgkinien.

En France, cette spécialité fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives depuis novembre 2005.

Une demande d'AMM selon une procédure décentralisée a été soumise en novembre 2007 en Europe dans les 3 indications validées en Allemagne. Deux de ces indications ont fait l'objet d'un arbitrage par l'EMA (lymphome non hodgkinien et myélome multiple).

3.1. Leucémie lymphoïde chronique

Le dossier déposé comporte :

- trois études de phase I/II,
- deux études de phase II disponibles uniquement sous forme de résumés à des congrès (Fisher, ASH 2009, résumé 205 ; Fisher, ASH 2008, résumé 330). Elles ne seront donc pas analysées dans ce document.
- une étude de phase III comparative (02CLLIII).

Seule l'étude de phase III est analysée ci-après.

A. Efficacité : étude 02CLLIII¹

Etude randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la bendamustine à celles du chlorambucil en première ligne de traitement chez 319 patients ayant une leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de la classification de Binet.

Critères d'inclusion :

- leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C selon la classification de Binet,
- patients âgés de moins de 75 ans,
- n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour la leucémie lymphoïde chronique,
- indice de performance OMS ≤ 2 ,
- espérance de vie d'au moins 3 mois.

Traitements (jusqu'à un total de 6 cures) :

- groupe bendamustine : 100 mg/m² IV à J1 et J2 toutes les 4 semaines (n=162) ;
- groupe chlorambucil : 0,8 mg/kg per os, à J1 et J15 toutes les 4 semaines (n=157), soit un schéma posologique différent de celui utilisé en France.

Critères principaux :

- pourcentage de réponse, globale déterminée par le comité indépendant (cf annexe 1) ;
- survie sans progression, définie comme le temps entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression tumorale, rechute après une rémission intercurrente ou décès quelle qu'en soit la cause.

Ce deuxième critère était analysé seulement si une différence significative était observée sur le premier critère principal.

Critères secondaires :

- délai avant progression, défini comme le temps entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression tumorale, rechute après une rémission intercurrente ou décès lié à la leucémie lymphoïde chronique ;

¹ Knauf WU, Lissichkov T. et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009, 27:4378-4384

- durée de rémission, définie comme le temps entre la meilleure réponse observée et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- survie globale, définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Résultats

L'âge médian des patients était de 63 ans dans le groupe bendamustine (45-77 ans) et de 66 ans dans le groupe chlorambucil (35-78 ans). Deux tiers des patients étaient en bon état général et près d'un tiers avaient un état général conservé.

Environ 71% des patients avait une leucémie lymphoïde chronique de stade B.

Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'était pas appropriée (conformément au libellé de l'indication de l'AMM).

Les résultats décrits ci-dessous sont issus d'une troisième analyse intermédiaire prévue au protocole (après le recrutement du 300^{ème} patient) qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude.

- Critères principaux :

Le pourcentage de réponse globale a été de 68% dans le groupe bendamustine (dont 31% de réponse complète) versus 31% (dont 2% de réponse complète) dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001^2$).

La médiane de survie sans progression a été de 21,5 mois dans le groupe bendamustine versus 8,3 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$).

Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

- Critères secondaires :

Le délai médian jusqu'à progression évalué par le comité indépendant a été de 23,9 mois dans le groupe bendamustine et de 8,3 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,001$).

La durée médiane de rémission a été de 19 mois dans le groupe bendamustine et de 6 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$).

Il n'a pas été observé de différence de médiane de survie globale entre les 2 groupes (65,4 mois dans le groupe chlorambucil et non atteinte dans le groupe bendamustine).

Les résultats en sous-groupes ne seront pas décrits s'agissant d'analyses non prévues au protocole.

B. Tolérance

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 9,3% (15/162) des patients du groupe bendamustine et chez 3,2% (5/157) du groupe chlorambucil.

Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été d'ordre cutané (6 patients du groupe bendamustine vs 1 du groupe chlorambucil), des réactions allergiques (6 patients vs 2 patients), d'ordre infectieux (3 patients vs 2 patients) et hématologique (3 patients vs 1 patient).

Les événements indésirables de grades 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe bendamustine : 52,8% (85/161) vs 31,1% (47/151) dans le groupe chlorambucil.

Les événements indésirables hématologiques de grades 3-4 ont été rapportés chez 40,4% des patients dans le groupe bendamustine versus 19,2% dans le groupe comparateur. Il s'agissait principalement d'une neutropénie (23% vs 10,6%).

Les événements indésirables non hématologiques de grades 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe bendamustine : 41% (66/161) vs 17,2% (26/151) dans le groupe chlorambucil.

Les autres événements indésirables graves rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe bendamustine ont été des infections (8,7% de grades 3-4 vs 3,3%) et une hypersensibilité (1,2% de grades 3-4 vs 0%).

² La valeur requise pour le test de significativité de l'analyse intermédiaire était $p=0,016$.

C. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine à la posologie de 100 mg/m² IV à J1 et J2 toutes les 4 semaines ont été évaluées dans une étude randomisée ouverte versus chlorambucil à la posologie de 0,8 mg/kg per os, à J1 et J15 toutes les 4 semaines chez 319 patients ayant une leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de la classification de Binet non préalablement traitée.

L'âge médian des patients était de 63 ans dans le groupe bendamustine et de 66 ans dans le groupe chlorambucil. Deux tiers des patients étaient en bon état général (indice de performance OMS 0) et un tiers avaient un état général conservé. Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients correspondant au libellé de l'indication de l'AMM (« pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'était pas appropriée »).

Les résultats disponibles sont ceux d'une troisième analyse intermédiaire prévue au protocole qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude.

Le pourcentage de réponse globale (premier critère principal) a été plus élevé dans le groupe bendamustine (68% dont 31% de réponse complète) que dans le groupe chlorambucil (31% dont 2% de réponse complète), $p < 0,0001$.

La médiane de survie sans progression (deuxième critère principal) a été plus longue dans le groupe bendamustine que dans le groupe chlorambucil (21,5 mois versus 8,3 mois, $p < 0,0001$) soit un gain de 13,2 mois. Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les 2 groupes à la date de l'analyse intermédiaire.

Les événements indésirables de grades 3-4 ont été plus fréquents avec la bendamustine qu'avec le chlorambucil (52,8% vs 31,1%) en particulier les événements indésirables hématologiques (40,4% vs 19,2% dont neutropénie : 23% vs 10,6%) et les infections (8,7% vs 3,3%).

3.2. Lymphome non hodgkinien

Seules les données en rapport avec l'indication de l'AMM ont été retenues. Il s'agit de 3 études non comparatives : 2 études de phase II (SDX105-01 et 2007002) et une étude de phase III (SDX105-03).

Les données relatives à l'évaluation de l'efficacité de la bendamustine en première ligne de traitement (Rituximab-bendamustine vs R-CHOP) ne sont donc pas prises en compte (étude StiL, abstract ASH 2009).

L'étude non comparative de phase II SDX105-01 a évalué l'efficacité et la tolérance de la bendamustine administrée à la posologie de 120 mg/m²/j IV à J1 et J2 tous les 21 jours pendant au minimum 6 cycles dans une population hétérogène de patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent ou à cellules B transformées et préalablement traités. Les patients devaient être réfractaires au rituximab. Les patients étaient considérés comme réfractaires au rituximab en cas :

- d'absence de réponse complète ou partielle ou de progression durant 6 mois de traitement ;
- d'antécédent d'intolérance au rituximab.

Les résultats d'efficacité ont porté sur 76 patients dont 61 ayant un lymphome non hodgkinien indolent (80%) et 15 un lymphome transformé (20%). L'âge médian des patients était de 63 ans.

Les patients avaient reçu antérieurement une médiane de 2 lignes de traitement par rituximab. Seuls 45 des 76 patients (59%) inclus étaient réfractaires au rituximab.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, le pourcentage de réponse globale (cf annexe 2) a été de 76,3% (58/76) dont 14% de réponse complète avec une durée médiane de réponse de 5 mois.

En raison de l'hétérogénéité de la population incluse, d'une définition large du statut de réfractaire et du manque de standardisation pour l'évaluation de la tumeur, ces données ne permettent pas de tirer de conclusion.

L'étude non comparative de phase II 2007002 a évalué l'efficacité et la tolérance de la bendamustine administrée à la posologie de 120 mg/m²/j IV à J1 et J2 tous les 21 jours pendant 3 à 6 cycles chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B de bas grade ou un lymphome à cellules du manteau (LCM) histologiquement confirmé et en rechute.

Les patients devaient :

- ne pas avoir été en rémission partielle avec une chimiothérapie ou une immunothérapie antérieure ou avoir rechuté après une rémission complète,
- ne pas avoir répondu à un traitement antérieur.

Les résultats d'efficacité ont porté sur 69 patients dont 58 ayant un lymphome non hodgkinien à cellules B de bas grade et 11 un lymphome à cellules du manteau. L'âge médian des patients ayant un lymphome non hodgkinien était de 58,5 ans et celui des patients ayant un lymphome à cellules du manteau de 70 ans.

Les patients ayant un lymphome non hodgkinien avaient reçu antérieurement une médiane de 2 lignes de traitement et ceux ayant un lymphome à cellules du manteau 4 lignes. Au total, 29 des 69 patients inclus étaient réfractaires au rituximab (sous-groupe correspondant à la population de l'AMM).

Dans l'ensemble de la population de l'étude, le pourcentage de réponse globale (critère principal) a été de 91,3% (63/69) dont 66,7% de réponse complète. Dans le sous-groupe des patients ayant un lymphome non hodgkinien, le pourcentage de réponse globale a été de 89,7%.

Compte-tenu de l'hétérogénéité de la population incluse, de l'absence de résultat d'efficacité spécifiquement chez les 29 patients ayant un lymphome non hodgkinien et réfractaires au rituximab (correspondant à la population de l'AMM), les données de cette étude ne sont pas exploitables.

A. Efficacité : étude SDX105-03³

Etude de phase III non comparative ayant évalué l'efficacité de la bendamustine chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent, réfractaire à un traitement par rituximab en monothérapie ou en association.

Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans ayant un lymphome non hodgkinien indolent en rechute après trois protocoles de chimiothérapie au maximum,
- réfractaires au rituximab : un patient était considéré comme réfractaire au rituximab :
 - o s'il n'avait pas présenté de réponse objective après une cure complète de rituximab seul ou en association à une chimiothérapie ou si la maladie avait progressé pendant le traitement ou dans les 6 mois de traitement par rituximab ;
 - o si la maladie avait progressé pendant le traitement de maintenance ou dans les 6 mois après la 1^{ère} dose.
- indice de performance (OMS) ≤ 2,
- espérance de vie d'au moins 3 mois.

Traitement : 120 mg/m² I.V. de bendamustine à J1 et J2, tous les 21 jours durant 6 cycles à 8 cycles de traitement.

Co-critères principaux (cf annexe 2) :

- pourcentage de réponse globale (réponse complète, réponse complète non confirmée et réponse partielle) et

³ Kahl B., Bartlett N. et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cancer 2010 ;116 :106-14

- durée de la réponse au traitement.

La réponse évaluée par un comité indépendant était évaluée cliniquement, radiologiquement et par biochimie.

Critère secondaire : survie sans progression.

Résultats :

Les résultats d'efficacité ont porté sur 100 patients dont 62 avaient un lymphome folliculaire (majoritairement de grade 1 ou 2) et 21 un lymphome lymphocytaire/leucémie lymphoïde chronique B.

Environ trois quarts des patients avaient un stade III ou IV selon la classification d'Ann Arbor. L'âge médian des patients était de 60 ans.

Environ un tiers des patients (29%) avait un lymphome folliculaire de faible risque, 42% de risque intermédiaire et un tiers (29%) de haut risque, selon le score FLIPI⁴.

Au total, 50% des patients étaient en bon état général et 45% un état général conservé. Les patients avaient reçu en moyenne 3,6 lignes de traitement antérieur. Les protocoles les plus fréquemment administrés ont été : rituximab-CHOP (37 patients), CVP (19 patients) et R-CVP (19 patients). Au total, 58% des patients étaient réfractaires au rituximab en monothérapie ou en traitement de maintenance, 26% au rituximab en association à une chimiothérapie et 13% au rituximab en monothérapie et en association à une chimiothérapie.

Le pourcentage de réponse globale a été de 75% dont 14% de réponse complète avec une durée médiane de réponse de 40 semaines.

La médiane de survie sans progression a été de 40 semaines. La médiane de survie globale n'est pas disponible.

Les résultats en sous-groupes, notamment en fonction du diagnostic ou du traitement antérieur, ne seront pas décrits s'agissant d'analyses non prévues au protocole.

Autre donnée :

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude comparant la bendamustine à un traitement au choix de l'investigateur.

B. Tolérance : étude SDX105-03

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 31% (31/100) des patients. Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été : thrombocytopenie (9%), fatigue (6%) et neutropénie (4%).

Près de 40% des patients ont eu au moins un événement indésirable grave. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : neutropénie fébrile (6%) et pneumonie (5%).

C. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine, à la posologie de 120 mg/m² I.V. à J1 et J2 tous les 21 jours, ont été évaluées dans une étude de phase III non comparative chez 100 patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent et en progression, pendant ou dans les 6 mois après un traitement antérieur par rituximab seul ou en association.

Le pourcentage de réponse globale a été de 75% dont 14% de réponse complète avec une durée médiane de la réponse de 40 semaines (critères principaux). La médiane de survie sans progression a été de 40 semaines. La médiane de survie globale n'est pas disponible.

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 31% (31/100) des patients. Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été : thrombocytopenie (9%), fatigue (6%) et neutropénie (4%).

⁴ Follicular Lymphoma International Prognostic Index incluant 5 facteurs pronostiques (âge >60ans ; stade III-IV de la classification Ann Arbor ; nombre de sites ganglionnaires atteints \geq 5 ; hémoglobine >12 g/dl ; LDH > normal)

3.3. Myélome multiple

Une étude comparative de phase III⁵ a été présentée dans le dossier.

A. Efficacité

L'étude 94PB01 de phase III, ouverte, randomisée a évalué LEVACT en association à la prednisolone (BP) versus l'association melphalan-prednisolone (MP), en première ligne de traitement chez des patients atteints de myélome multiple.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 80 ans,
- myélome confirmé sur le plan histo-cytologique, de stade II en progression ou de stade III selon la classification de Durie-Salmon,
- absence de chimiothérapie ou radiothérapie préalable,
- index de Karnofski \geq 60 %,
- espérance de vie supérieure à 3 mois.

Traitements (cycles répétés toutes les 4 semaines) :

- groupe bendamustine-prednisolone (BP) : 150 mg/m² I.V. de bendamustine à J1 et J2, et 60 mg/m² de prednisolone I.V. ou per os de J1 à J4 (n=68) ;
- groupe melphalan-prednisolone (MP) : 15 mg/m² I.V. de melphalan à J1 et J2, et 60 mg/m² de prednisolone I.V. ou per os de J1 à J4 (n=63).

La Commission souligne que le traitement standard repose actuellement sur l'association melphalan-prednisolone-thalidomide ou melphalan-prednisolone-bortezomib.

Critère principal : temps jusqu'à échec du traitement, défini comme le temps entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement, décès lié au traitement ou l'arrêt/changement de traitement.

A la demande de l'EMA, la survie sans progression, définie comme le temps écoulé depuis la randomisation jusqu'à la progression de la tumeur ou le décès quelle que soit la cause, a été évaluée rétrospectivement.

Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponse globale (cf annexe 3) ;
- durée de rémission, définie comme le temps entre l'obtention de la meilleure rémission et la progression de la maladie ;
- survie globale, définie comme le temps entre la randomisation et le décès ;
- qualité de vie.

Résultats :

Le protocole de l'étude prévoyait d'inclure 120 patients par groupe. En raison d'un recrutement trop lent, l'étude a été arrêtée prématurément. Les données disponibles sont donc issues d'une analyse ayant porté sur 131 patients (68 dans le groupe bendamustine-prednisolone et 63 dans le groupe melphalan-prednisolone).

Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients de plus de 65 ans qui n'étaient pas éligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentaient une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib (conformément au libellé de l'indication de l'AMM).

L'âge médian des patients était de 62 ans. Près de 37% des patients (48/131) étaient âgés de plus de 60 ans. Les patients âgés de plus de 65 ans ont représenté 41% des patients inclus. Environ 15% des patients était au stade II et 85% au stade III.

⁵ Poenisch W, Mitrou PS *et al.* Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205-212

- Critère principal :

Le temps médian jusqu'à échec du traitement a été de 14 mois dans le groupe BP versus 9 mois dans le groupe MP ($p = 0,016$).

La médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les 2 groupes (15 mois dans le groupe BP versus 12 mois dans le groupe MP) dans une analyse réalisée à titre exploratoire.

- Critères secondaires :

- Le pourcentage de réponse globale n'a pas différé entre les 2 groupes : 75% dont 32,4% de réponse complète dans le groupe BP et 68,2% dont 11,1% de réponse complète dans le groupe MP.

- La durée médiane de la rémission chez les patients a été de 18 mois dans le groupe BP versus 12 mois dans le groupe MP ($p = 0,018$).

- La médiane de survie globale n'a pas différé entre les groupes (groupe BP : 35 mois vs groupe MP : 33 mois).

- Analyses en sous-groupes :

- Une analyse prévue au protocole a montré une différence en faveur de la bendamustine dans le sous-groupe des patients âgés de 60 ans ou plus (43 patients dans le groupe BP et 40 dans le groupe MP) sur le temps médian jusqu'à échec du traitement (BP=14 mois vs MP=9 mois ; $p=0,005$) et sur la médiane de survie sans progression (BP=18 mois vs MP=11 mois ; $p=0,007$).

- Un résultat similaire dans le sous-groupe des patients de plus de 65 ans (29 patients dans le groupe BP et 25 dans le groupe MP) a été observé dans une analyse post-hoc demandée par l'EMA (temps jusqu'à échec du traitement : BP=13 mois vs MP=9 mois ; $p= 0,011$ et médiane de survie sans progression BP=18 mois vs MP=11 mois ; $p=0,017$).

Du fait de la méthodologie de l'étude réalisée en ouvert et des données disponibles chez moins d'un tiers des patients, les données de qualité de vie n'ont pas été prises en considération.

B. Tolérance

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 3% des patients dans le groupe BP et chez aucun patient dans le groupe MP.

Les événements indésirables hématologiques de grades 3-4 ont été similaires entre les groupes (groupes BP vs MP) : leucopénie (40% vs 31%) et thrombocytopénie (13,2% vs 14,4%).

Les nausées et vomissements de grade 3 ont été plus fréquents dans le groupe BP que dans le groupe MP (12% versus 0%).

Les infections de grades 3-4 ont été rapportées chez 12% des patients de chaque groupe.

C. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine en association à la prednisolone (BP) ont été comparées à l'association melphalan + prednisolone (MP) dans une étude de phase III ouverte randomisée réalisée chez des patients atteints de myélome multiple de stade II en progression ou de stade III selon la classification de Durie-Salmon et non préalablement traité.

Cette étude ayant été arrêtée prématurément du fait d'un recrutement trop lent, les données disponibles sont issues d'une analyse ayant porté sur 131 patients. Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients correspondant au libellé de l'indication de l'AMM (âgés de plus de 65 ans, non éligibles à une greffe autologue de cellules souches et ayant une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib).

Le temps médian jusqu'à échec du traitement (critère principal) a été plus long avec l'association bendamustine + prednisolone qu'avec melphalan + prednisolone (14 mois versus 9 mois ; $p = 0,016$). La durée de la rémission chez les patients a été de 18 mois dans le groupe BP versus 12 mois dans le groupe MP ($p = 0,018$).

En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les groupes BP et MP en termes de :

- médiane de survie sans progression analysée rétrospectivement : 15 mois vs 12 mois, NS
- médiane de survie globale : 35 mois vs 33 mois, NS
- pourcentage de réponse globale: 75% dont 32,4% de réponse complète vs 68,2% dont 11,1% de réponse complète ; NS.

Dans une analyse post-hoc réalisée dans le sous-groupe des patients de plus de 65 ans (tranche d'âge correspondant au libellé de l'indication AMM), une différence en faveur de la bendamustine a été observée sur le temps médian jusqu'à échec du traitement (13 mois vs 9 mois ; $p=0,011$) et sur la médiane de survie sans progression (18 mois vs 11 mois ; $p=0,017$).

Les événements observés plus fréquemment dans le groupe BP que dans le groupe MP ont été des nausées et vomissements de grade 3 (12% versus 0%) et des leucopénies (40% vs 31%). Des infections de grades 3-4 (12% vs 12%) et des thrombocytopénies (13,2% vs 14,4%) ont été rapportés avec une fréquence comparable dans les 2 groupes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

A. Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des données disponibles, il est attendu de LEVACT un impact sur la survie sans progression. Cependant, compte tenu de la différence non significative sur la survie globale par rapport au comparateur et de l'absence de données sur la qualité de vie, cet impact ne peut pas être évalué.

LEVACT ne répond que partiellement au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de LEVACT dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première intention lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu est important.

B. Lymphome non hodgkinien

Les lymphomes non-hodgkiniens indolents ou de faible grade de malignité dont la forme histologique la plus fréquente est le lymphome folliculaire sont d'évolution lentement progressive et engagent le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique :

Les lymphomes non hodgkiniens indolents sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital mais souvent d'évolution lente. Le fardeau de santé publique dans la population des patients relevant de l'indication revendiquée est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorités du Plan Cancer) qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact de LEVACT en termes de morbidité. Cependant, en l'absence de données sur la survie globale, l'impact de santé publique de LEVACT ne peut pas être évalué.

LEVACT pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients réfractaires au traitement par rituximab.

Au total, l'intérêt de santé publique de LEVACT ne peut pas être évalué dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de seconde ligne ou plus ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;
Le service médical rendu est important.

C. Myélome multiple

Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans) ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le myélome multiple dans la population relevant de l'indication considérée est faible compte tenu du petit nombre de patients concernés.

Disposer de traitements permettant d'améliorer la survie des patients atteints de myélome multiple constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de la spécialité LEVACT en association à la prednisone un impact en termes de réduction de la morbidité liée au myélome multiple chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, compte tenu de l'absence de différence significative sur la survie globale par rapport au comparateur, il n'est pas attendu d'impact en termes de mortalité. D'autre part, il n'existe pas de données suffisantes permettant d'évaluer l'impact de LEVACT sur la qualité de vie des patients traités.

L'association LEVACT et prednisone pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients ne pouvant être pas traités par thalidomide ou bortezomib.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LEVACT en association à la prednisone dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la bendamustine en association à la prednisone est important ;

Il s'agit d'un traitement de première ligne chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à un greffe autologue de cellules souches et à un traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

A. Leucémie lymphoïde chronique

LEVACT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au chlorambucil en termes d'efficacité dans le traitement des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

B. Lymphome non hodgkinien

En dépit des limites méthodologiques des études non comparatives, mais considérant l'effet et la tolérance observés par rapport à la prise en charge actuelle, la Commission de la Transparence attribue à LEVACT une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab.

C. Myélome multiple

Compte tenu de la faible qualité de la démonstration (étude arrêtée prématurément, choix non pertinent du critère principal et absence de comparaison directe aux traitements de référence), la Commission considère que LEVACT en association avec la prednisone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle du myélome multiple en première ligne.

Néanmoins, du fait de son absence de neurotoxicité, la Commission considère que cette spécialité représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue et à un traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

A. Leucémie lymphoïde chronique

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend de l'état général du patient (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, $\beta 2$ - μ globuline élevée, mutation p53,...). Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Lorsqu'un traitement de la LLC est entrepris, il fait appel en première ligne à :

- un alkylant : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide ;
- un analogue des purines, en particulier le phosphate de fludarabine (seul ou associé), qui peut être utilisé en première ou en seconde intention ;
- des associations de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ;
- un anticorps monoclonal (rituximab).

L'autogreffe de cellules souches peut être proposée notamment chez des sujets jeunes ayant obtenu une rémission complète.

Chez les patients avec peu de comorbidités, le traitement de référence en première ligne est l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (R-FC)^{6,7}. L'alemtuzumab est utilisé en cas de maladie réfractaire ou de progression précoce, notamment en cas de délétion 17p. Pour les rechutes ultérieures, d'autres traitements seront administrés comme la bendamustine. Des données préliminaires, non validées par l'AMM de la bendamustine, suggèrent une efficacité de la bendamustine en association au rituximab⁸.

Chez les sujets ayant des co-morbidités, le traitement habituel de première ligne est le chlorambucil. Une étude récente a montré qu'un traitement par fludarabine seule n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en survie globale par rapport à une monothérapie par chlorambucil chez les sujets de plus de 65 ans⁹. Les alternatives disponibles sont des associations à base de purine à dose réduite (fludarabine + cyclophosphamide ou R-FC ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab) ou la bendamustine.

LEVACT représente une nouvelle modalité validée dans la prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et qui ne sont pas éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine.

⁶ Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M : Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21 (5) : v162-v164, 2010

⁷ Société Française d'Hématologie, Référentiel 2009

⁸ Fisher, ASH 2009, résumé 205 ; Fisher, ASH 2008, résumé 330

⁹ Eichhorst BF, Busch R, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009 ;114(16):3382-91.

B. Lymphome non hodgkinien^{10,11,12}

Les LNH dits indolents ont pour type les lymphomes folliculaires, qui sont diagnostiqués à un âge médian de 60 ans environ, à un stade disséminé III ou IV dans 80% des cas et avec une « faible » masse tumorale dans 50% des cas.

Les patients asymptomatiques sans forte masse tumorale (20 à 30 % des cas) relèvent d'une surveillance régulière. Les patients avec une masse tumorale importante reçoivent une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une polychimiothérapie (de type CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab).

En l'absence de réponse ou en cas de récurrence rapide (6 mois), un protocole de deuxième ligne est proposé ; des options thérapeutiques sont disponibles (rituximab en monothérapie, radio-immunothérapie ou diverses associations), sans qu'aucune ne fasse consensus hormis la greffe allogénique réservée aux sujets jeunes.

LEVACT en monothérapie représente une nouvelle modalité validée de prise en charge des patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab.

C. Myélome multiple

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Workshop Group¹³ distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on se contente généralement d'une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Le traitement en première intention dépend de l'éligibilité ou non à un traitement intensif après qu'une chimiothérapie d'induction ait entraîné une rémission complète ou une rémission partielle. Il a été montré que l'intensification suivie d'autogreffe avait significativement accru la survie à 5 ans des patients âgés de moins de 70 ans¹⁴. Après cette intensification, un traitement de consolidation peut accroître le taux de rémissions (c'est-à-dire peut diminuer la masse tumorale), prolonger la durée de réponse et améliorer la survie¹⁵.

Les patients d'âge ≥ 65 ans ou inéligibles à une intensification sont traités en première intention par les associations melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) ou melphalan-prednisone-bortézomib (MPV)¹⁶. Pour les patients ayant des comorbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou de MPV, l'association classique MP est encore employée¹⁷.

LEVACT en association à la prednisone représente une alternative supplémentaire utile pour la prise en charge du myélome multiple chez les patients âgés de plus de 65 ans inéligibles à la greffe autologue de cellules souches et à un traitement par bortézomib ou thalidomide.

¹⁰ Guide médecin-Affection de longue durée Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte septembre 2009, HAS, INCA

¹¹ Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. M. Dreyling Annals of Oncology, 5, v181-v183, 2010

¹² Société française d'Hématologie. Référentiel 2009

¹³ International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Workshop group. Br J Haematol 2003;120:749-757.

¹⁴ Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. J Clin Oncol 25:1993-1999, 2007

¹⁵ Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108:3289-3294.

¹⁶ Harousseau JL, Dreyling M : Multiple myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 21 (5) : v155-v157, 2010

¹⁷ Société française d'Hématologie. Référentiel 2009,

http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf

4.4. Population cible

A. Leucémie lymphoïde chronique

La population cible de LEVACT dans cette indication est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en première ligne de traitement et qui ne sont pas éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine.

En 2005, l'incidence de la LLC¹⁸ en France a été estimée à 3 224 cas.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas¹⁹, soit 1 450 patients.

Les cas où une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée sont principalement les anomalies du chromosome 17, la présence d'un cancer immunodépendant ou de comorbidités importantes, ce qui représenterait une population de 400 à 650 patients par an (avis d'experts).

Sur ces bases, la population cible de LEVACT dans cette indication est estimée entre 400 à 650 patients par an.

B. Lymphome non hodgkinien

La population cible de LEVACT dans cette indication est représentée par les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, et ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

En 2005, l'incidence du lymphome non hodgkinien¹⁸ en France a été estimée à 10 224 cas.

Les lymphomes indolents représentent près de 40-50% des lymphomes non hodgkinien²⁰ soit entre 4 090 et 5 110 cas.

Le nombre de patients atteints de lymphome non hodgkinien indolents en progression et ayant reçu un traitement par rituximab est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- la prise en charge du lymphome folliculaire (type majoritaire des lymphomes non hodgkiniens indolents) est considéré comme représentative de celle des autres formes indolentes ;
- le diagnostic est posé à un stade I-II dans 15 à 20% des cas^{11,21}, soit entre 3 270 et 4 345 patients diagnostiqués à un stade III-IV ;
- les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20 à 30% des cas sur avis d'expert), un traitement serait donc instauré dans 70 à 80% des cas (soit entre 2 290 et 3 475 patients) ;
- après un traitement par rituximab associé à une polychimiothérapie, le pourcentage d'échec observé a été de 13% chez des patients ayant un lymphome indolent ou un lymphome des cellules du manteau non prétraités ou en rechute ou réfractaire²², (soit entre 297 et 451 patients) ; des données sur le pourcentage de patients ayant rechuté pendant ou dans les 6 mois ne sont pas disponibles.

Sur ces bases, la population cible de LEVACT dans cette indication est estimée entre 300 à 450 patients par an.

¹⁸ Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

¹⁹ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48:198-206.

²⁰ Guide médecin ALD 30 – Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte – HAS, septembre 2009

²¹ Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas: Current Status and Future Perspectives. *J Clin Oncol* 2005;23:6394-6399

²² Schulz H, Bohlius J et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma : a systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706-14

C. Myélome multiple

La population cible de LEVACT est représentée par les patients ayant un myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie et Salmon) et âgés de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.

D'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS)²³, l'incidence du myélome multiple en France est passée de 3 565 nouveaux cas par an en 2000 à 4 516 en 2005. Parmi ces patients, 3 327 avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans (74%).

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance étant estimé entre 15^{24, 25} et 20%²⁶, entre 2 660 à 2 830 patients nécessitent un traitement.

Des données épidémiologiques ne sont pas disponibles pour calculer la proportion de patients inéligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic. Sur avis d'experts, ce sous-groupe représenterait entre 5 à 10% des patients symptomatiques de plus de 65 ans (soit entre 160 et 340 patients).

Sur ces bases, la population cible de LEVACT dans cette indication est estimée entre 135 et 285 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.

²³ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 ; Fiche Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives INVS 30/01/2008 :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/myelome.pdf

²⁴ TNS Health Care. Prise en charge des myélomes multiples. Mai 2007 et avril 2008

²⁵ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005:340-345

²⁶ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1

**ANNEXE 1 : Critères de réponses selon le NCIWG 1996 (Cheson et al, 1996)
(leucémie lymphoïde chronique)**

Parameter	Complete Remission	Partial Remission	Progressive Disease
Lymphocytes	<4.0 x 10 ⁹ /L	≥50% reduction from baseline	≥50% increase to at least 5.0 x 10 ⁹ /L
Lymphadenopathy	Absence by physical exam	≥50% reduction (physical examination)	≥50% increase for at least 2 weeks or new palpable node ≥1cm
Organomegaly	Normal size spleen and liver by physical exam	≥50% reduction if abnormal at baseline	≥50% increase
Constitutional Symptoms	None	Not defined	Not defined
Neutrophils	≥1.5 x 10 ⁹ /L	≥1.5 x 10 ⁹ /L or 50% improvement from baseline	Not defined
Platelets	>100 x 10 ⁹ /L	>100 x 10 ⁹ /L or 50% improvement from baseline	Not defined
Hemoglobin	>11.0 g/dL (untransfused)	>11.0 g/dL or 50% improvement from baseline (untransfused)	Not defined
Bone Marrow	Normocellular for age, <30% lymphocytes, no B-lymphoid nodules.	If done, ≥30% lymphocytes and/or B-lymphoid nodules	Not defined
Response Definition	All above to be met for at least 2 months. If persistent nodules in bone marrow = nPR	Meets criteria for first 3 for at least 2 months, and at least 1 other of above to be met	At least 1 of above to be met, or transformation to more aggressive histology

ANNEXE 2 : Critères de réponses selon l'International Workshop Response Criteria for NH
(lymphome non hodgkinien)

Response Category	Response Criteria
Complete response (CR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Complete disappearance of all detectable clinical, radiographic, or diagnostic evidence of disease (eg, abnormal LDH) definitely assignable to NHL). No disease-related symptoms. 2. All lymph nodes and nodal masses must have regressed to normal size: <ul style="list-style-type: none"> • If >1.5 cm before treatment, regressed to ≤1.5 cm in GTD. • If 1.1 to 1.5 cm in GTD before treatment, regressed to ≤1 cm in GTD (or at least 75% SPD). 3. Spleen and all previously enlarged organs decreased in size. 4. If bone marrow (BM) had been involved by lymphoma before treatment, the BM had to be clear on repeat aspirate and biopsy of the same site. Note: If a BM was not done at week 12 after therapy, and the BM was negative at week 4 after therapy, the result from the week 4 posttherapy BM could be used to make the response determination.
Complete response unconfirmed (CRu)	<p>Met criteria 1 and 3 for CR, but with 1 or more of the following features:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A residual lymph node mass >1.5 cm in GTD that had regressed by >75% in SPD compared with the size of the original mass. • Individual nodes previously confluent had regressed by >75% in SPD. • Indeterminate bone marrow (increased number or size of aggregates without cytologic or architectural atypia).
Partial response (PR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥50% decrease in SPD of the index lesions from baseline. 2. No increase in the size of the other nodes, liver, or spleen. 3. Splenic and hepatic nodules must regress by at least 50% in the SPD. 4. No new sites of disease. <p>If a subject met radiographic CR criteria and if BM was involved by lymphoma before treatment, and the BM did not clear on repeat aspirate and biopsy of the same site, the subject was scored as a PR. If a marrow was refused or not performed, the subject was also scored as a PR.</p>
Stable disease (SD)	SD was defined as less than PR but not PD.
Progressive disease or relapsed disease (PD/RD)	<ol style="list-style-type: none"> 1. In subjects with PR, a ≥50% increase from nadir in the SPD of any previously identified abnormal node. In subjects with CR, a ≥50% increase in the size of previously involved sites. ≥50% GTD of any previously identified node ≥1 cm in its short axis or in the SPD of more than 1 node. 2. Previously involved site, that had not disappeared, increased by ≥50% GTD, provided the site measures ≥2 cm in GTD (at the time PD/RD was assessed), or a previously involved group of lesions increased in SPD by ≥50%. 3. Appearance of new lesion during or at the end of therapy, or any new non-nodal lesion; reappearance of a lesion that had disappeared on CT scan; or new nodal lesion ≥2 cm. 4. A BM that was previously negative became positive. 5. Rising peripheral blasts. (These were to be recorded as nonindex, or new lesions).

Abbreviations: BM = bone marrow; CR = complete response; CT = computed tomography; GTD = greatest transverse diameter; LDH = lactate dehydrogenase; PD = progressive disease; PR = partial response; RD = relapsed disease; SD = stable disease; SPD = sum of product dimensions.

ANNEXE 3 : Critères de réponses selon le NCIWG 1996 (Cheson et al, 1996)
(myélome multiple)

Rémission complète :

- Diminution des paraprotéines plasmatiques d'au moins 75 % ($\leq 25\text{g/L}$)
- Réduction des protéines urinaires des 24 heures $\geq 90\%$ ($\leq 200\text{ mg/24h}$)
- Pas d'augmentation des atteintes squelettiques, calcium sérique dans les limites normales
- Absence de transfusion sanguine au cours des 3 derniers mois

Rémission partielle :

- Diminution des paraprotéines plasmatiques d'au moins 25 % mais $< 75\%$
- Réduction des protéines urinaires des 24 heures d'au moins 25 % mais $< 90\%$
- Pas d'augmentation des atteintes squelettiques, calcium sérique dans les limites normales

Absence de modification :

- Augmentation ou diminution de paraprotéines sériques et/ou des protéines urinaires des 24 heures de moins de 25 %.

Progression de la maladie :

- augmentation d'au moins 25 % des paraprotéines sériques et/ou des protéines urinaires des 24 heures.
- Apparition de nouvelles lésions osseuses ou d'hypercalcémie
- Augmentation progressive de l'anémie, avec augmentation de l'infiltration de cellules plasmatiques dans la moelle osseuse.