

## LEVACT<sup>®</sup> (Bendamustine)

**274 cas** en indications hors référentiel **2015**, soit **8 %** de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues

**214 cas** en indications hors référentiel **2016**, soit **3,9 %** de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues

### INDICATIONS HORS REFERENTIEL 2015/2016 (hors AMM et RTU)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

**Données 2015 du rapport CBUS 2016** : 4 indications sélectionnées représentant 194 cas, soit 71% de toutes les indications hors référentiel de cette spécialité

**Données 2016 du rapport CBUS 2017** : mêmes indications qu'en 2015 (+ 1 utilisation nouvelle) représentant 213 cas soit 100% de toutes les indications hors référentiel de cette spécialité

*Le pourcentage global de prescription en nombre de cas hors référentiel de cette spécialité est de 42 % en 2015 et de 43 % en 2016 (source OPALE).*

#### Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées.

Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

**Cotation des indications** selon la HAS] 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

**Grade A** : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

**Grade B** : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

**Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin) NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

**Libellé des avis COMEDIMS**

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition	Nouvelle classe PHEDRA
<b>V</b>	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable	<b>I</b>
<b>SAS</b>	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés	-
<b>NRC</b>	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées	<b>III</b>
<b>IdD</b>	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)	<b>IV</b>

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade référence	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb de cas AP-HP 2015/2016	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
<b>Alerte ANSM AVRIL 2017 sur l'augmentation de la mortalité (infections, évènements cardiovasculaires, neurologiques et respiratoires) dans des indications non approuvées (LNH, LLC) avec en particulier certains protocoles</b>						
<b>LLC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En rechute 2<sup>ème</sup> et enième ligne) + rituximab (BR)</li>   <li>- Rituximab + idélalisib</li> </ul>	-	-	<b>AMM miroir Mabthera® (rituximab) permet de faire rentrer cette indication dans le référentiel :</b> <b>LLC en rechute ou réfractaire en association à une chimiothérapie (IV)</b>  <b>Alerte ANSM sur l'augmentation de mortalité</b> <i>Pas de cas en 2016</i>	<b>AMM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monothérapie 1<sup>ère</sup> ligne si fludarabine non appropriée</li> <li>- 1<sup>ère</sup> ligne non éligible à fludarabine en association avec l'ofatumumab</li> <li>- En 2<sup>ème</sup> ligne en association à ibrutinib et rituximab (AMM miroir d'Imbruvica®)</li> </ul>	38 / 12	

<b>LYMPHOMES NH</b>  <b>Non identifiés et folliculaires indolents</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>ère</sup> ligne</li> <li>- + rituximab (BR)</li> </ul>	<b>V</b>	<b>A</b>	<b>Rummel 2013 (ERC)</b> Cet <b>essai clinique ouvert multicentrique</b> (81 centres en Allemagne) <b>randomisé de non infériorité</b> a comparé <b>bendamustine + rituximab</b> (261 patients) <b>versus R-CHOP</b> (253 patients) <b>englobant plusieurs types de lymphomes stade III ou IV (folliculaire 53%, manteau 18% et marginal 14%, Waldenström 8%)</b> en première ligne sur un suivi moyen de 45 mois. <u>Le traitement R-bendamustine était supérieur par une augmentation de la survie sans progression (69,5 mois vs 31,2 mois p &lt; 0,0001) et de la moindre fréquence d'effets indésirables graves.</u> Les réactions érythémateuses cutanées seules étaient supérieures dans le groupe R-bendamustine.	<b>AMM</b> - <i>LNH indolent en progression en monothérapie chez patient ayant reçu rituximab seul ou en association</i>  <i>Indications IV :</i> - <i>LNH indolent 1<sup>ère</sup> ligne ou rechute en association au rituximab</i>	<b>144/91</b>  <b>32/30</b>	NR
		<b>A</b>	<b>Flinn 2014 (ERC)</b> <b>Une étude randomisée de non infériorité de phase III sur 447 patients à lymphomes divers comparant BR vs thérapie standard R-CHOP/R-CVP</b> a montré sur les <b>lymphomes folliculaires de grade 1 et 2 (70% cas)</b> a montré que BR n'était pas inférieur aux thérapies standard. Le taux de réponse complète était de 31% vs 25% (p= 0,0225), le taux		<b>2750 €</b> <i>90 mg/m<sup>2</sup> sur au moins 6 cycles de 28 j avec un maximum de 8 cycles à J1 et J2</i>	

<p>• En rechute ou consolidation - + rituximab (BR)</p>	<p>V</p>	<p>A</p>	<p>de réponse globale de 97% vs 91% (p=0,0102).</p> <p><b>A</b> <b>Burke 2016 (ERC)</b> <b>Une analyse sur la qualité de vie de l'étude précédente</b> a montré que les patients traités avec BR observaient <u>une meilleure qualité de vie (fonctions cognitives, physiques, sociales, émotionnelle et le score de statut global GHS avec une réduction des dyspnées, constipation et fatigue)</u>. Par contre, le traitement standard donnait moins de vomissements et nausées.</p> <p><b>A</b> <b>Rummel 2016 (ERC)</b> <b>Une étude randomisée de non infériorité ouverte de phase III comparant BR vs fludarabine + rituximab sur 219 patients à lymphome en rechute (dont 50% en lymphome folliculaire de stade III et IV et 21% de lymphome du manteau) a montré une non infériorité quant à la survie sans progression à 1 an (p&lt;0,0001), et sur un suivi de 96 mois une survie moyenne sans progression de 34,2 mois vs 11,7 mois, p&lt;0,0001. La tolérance était identique dans les deux groupes.</b></p>			<p><b>2750 €</b> 90 mg/m<sup>2</sup> à J1 J2 sur un maximum de 6 cycles de 28 jours</p>
---	----------	----------	--	--	--	---



<p style="text-align: center;"><b>BR +cytarabine(R-BAC)</b></p> <p>• <b>BR+bortezomib + dexamethasone (BRBd ou RIBVD) à réserver aux patients fragiles ne pouvant bénéficier d'une autogreffe</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>IdD</b></p> <p style="text-align: center;"><b>SAS</b></p>	<p><b>A</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p>	<p><b>Burke 2016 (ERC)</b>  <b>Une analyse sur la qualité de vie de l'étude précédente</b> a montré que les patients traités avec BR observaient <u>une meilleure qualité de vie (fonctions cognitives, physiques, sociales, émotionnelle et le score de statut global GHS avec une réduction des dyspnées, constipation et fatigue)</u>. Par contre, le traitement standard donnait moins de vomissements et nausées.</p> <p><b>Visco 2013</b>  <b>Une étude sur 40 patients dont 20 en première ligne</b> a montré <u>un taux de réponse globale de 100% (95% de réponse complète)</u> pour la première ligne. Le <u>taux de survie sans progression à deux ans était de 95%</u>.</p> <p><b>Visco 2017</b>  <b>Une étude multicentrique de phase 2 chez 57 sujets âgés</b> a montré une réponse complète dans chez 52 patients (91%).</p> <p><i>Une étude en cours française en attente de publication.</i></p>		<p style="text-align: center;">3 cas en 2016</p>	<p><b>1790 5 €</b>  70 mg/m<sup>2</sup> sur 4 à 6 cycles de 28 j à J21 et J3</p> <p><b>1790 5 €</b>  70 mg/m<sup>2</sup> sur 4 à 6 cycles de 28 j à J21 et J3</p>
---	---	---	---	--	--	---





		<p><b>périphériques et cutanés</b> a montré <b>en intention de traiter, un taux de réponse globale de 50% incluant une réponse complète dans 28% des cas et une réponse partielle dans 22% des cas. La survie moyenne sans progression était de 3,6 mois et la survie moyenne globale de 6,2 mois.</b></p> <p><b>C</b> <b>Reboursiere 2016</b>  <b>Une étude française multicentrique rétrospective sur 138 patients</b> (71 angioimmunoblastique, 40 périphérique, 8 anaplasique à grande cellule) a montré <b>un taux de réponse globale de 32,6% avec une réponse complète dans 24,6% des cas. Les patients angioimmunoblastiques étaient plus sensibles que les autres (45,1% vs 20%<sub>n</sub> p=0,01). La survie moyenne sans progression était de 3,1 mois et la survie globale de 4,4 mois.</b></p> <p><b>C</b> <b>Zaja 2013</b>  <b>Une étude en traitement de sauvetage rétrospective sur 20 patients</b> a montré <b>une réponse partielle de 45% et une réponse complète de 10%. La survie sans progression estimée à 6 mois était de 44% et la survie globale de 67%. Des neutropénies de grade 3-4 étaient observées dans 44% des cas.</b></p>			<p><b>1380 €</b>  <i>90 mg/m<sup>2</sup> en moyenne à J1 et J2 sur un maximum de 6 cycles (moyenne de 3 cycles)</i></p> <p><i>60-100 mg/m<sup>2</sup>  Durée NR</i></p>
--	--	---	--	--	---

<p><b>Lymphome à grandes cellules B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En rechute (sauvetage) + rituximab (BR) à réserver aux sujets âgés en rechute ou réfractaire sans autre possibilité thérapeutique</li> </ul>	<p><b>IdD</b></p>	<p><b>C</b></p>	<p><b>NCCN guidelines 2017 :</b>  <u>bendamustine citée en traitement alternatif aux traitements en rechute</u></p>		<p><b>9 /3</b></p>	<p><b>3670 €</b>  120 mg/m<sup>2</sup> à J2 et J3 sur 6 cycles de 21 jours</p>
<p><b>Lymphome zone marginale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en première ligne + rituximab (BR)</li> </ul>	<p><b>V</b></p>	<p><b>A</b></p>	<p><b>Rummel 2013 (ERC)</b>  Cet essai clinique ouvert multicentrique (81 centres en Allemagne) randomisé de non infériorité a comparé bendamustine + rituximab (261 patients) versus R-CHOP (253 patients) englobant plusieurs types de lymphomes (folliculaire 53%, manteau 18% et marginal 14%) en</p>		<p><b>21/20</b></p>	<p><b>NR</b></p>
		<p><b>C</b></p>	<p><b>Ohmachi 2013</b>  Une étude multicentrique de phase II sur 59 patients a montré un taux de réponse globale de 62,7% et un taux de réponse complète de 37,3%. La survie moyenne sans progression était de 6,7 mois.</p>			<p><b>3670 €</b>  120 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 sur 6 cycles de 21 jours</p>
		<p><b>C</b></p>	<p><b>Vacirca 2014</b>  Une étude en intention de traiter sur 48 patients âgés en rechute a montré un taux de réponse globale de 45,8% et un taux de réponse complète de 15,3%. La survie sans progression était de 3,6 mois.</p>			<p><b>3670 €</b>  120 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 sur 6 cycles de 21 jours</p>

		<p>première ligne sur un suivi moyen de 45 mois.</p> <p><u>Le traitement R-bendamustine était supérieur par une augmentation de la survie sans progression (69,5 mois vs 31,2 mois, <math>p &lt; 0,0001</math>) et une moindre fréquence d'effets indésirables graves.</u> Les réactions érythémateuses cutanées seules étaient supérieures dans le groupe R-bendamustine.</p> <p><b>A</b></p> <p><b>Flinn 2014 (ERC)</b>  <b>Une étude randomisée de non infériorité de phase III sur 447 patients à lymphomes divers comparant BR vs thérapie standard R-CHOP/R-CVP</b> a montré sur les <b>lymphomes de la zone marginale (46 cas ou 10% des cas)</b> que BR n'était pas inférieur aux thérapies standard. Le taux de réponse complète était de 31% vs 25% (<math>p= 0,0225</math>), et le taux de réponse globale de 97% vs 91% (<math>p=0,0102</math>).</p> <p><b>A</b></p> <p><b>Burke 2016 (ERC)</b>  <b>Une analyse sur la qualité de vie</b> de l'étude précédente a montré que les patients traités avec BR observaient <u>une meilleure qualité de vie (fonctions cognitives, physiques, sociales, émotionnelle et le score de statut global</u></p>			<p><b>2750 €</b>  90 mg/m<sup>2</sup> sur au moins 6 cycles de 28 j avec un maximum de 8 cycles à J1 et J2</p>
--	--	---	--	--	--

<p>• En rechute - + rituximab (BR)</p>	<p>V</p>	<p>C</p>	<p>GHS avec une <u>réduction des dyspnées, constipation et fatigue</u>). Par contre, le traitement standard donnait moins de vomissements et nausées.</p> <p><b>Castelli 2016</b> Une étude rétrospective sur 23 sujets âgés à lymphome splénique de zone marginale intermédiaire à haut risque a montré <u>une réponse complète dans 83% des cas et une rémission moléculaire dans 43% des cas.</u></p>			<p><b>2750 € maximum</b> 90-70mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 pour 6 cycles de 28 j</p>
		<p>A</p>	<p><b>Rummel 2016 (ERC)</b> Une étude randomisée de non infériorité ouverte de phase III comparant BR vs fludarabine + rituximab sur 219 patients à lymphome en rechute dont 18 cas (9%) de lymphome de la zone marginale a montré <u>une non infériorité quant à la survie sans progression à 1 an (p&lt;0,0001) sur un suivi de 96 mois et une survie moyenne sans progression de 34,2 mois vs 11,7 mois ( p&lt;0,0001).</u> La tolérance était identique dans les deux groupes.</p>		<p>NR</p>	
		<p>C</p>	<p><b>Kiesewetter 2014</b> Une étude rétrospective sur 14 cas de lymphome de MALT (extraganglionnaire de la zone marginale) a montré <u>une</u></p>			<p><b>2750 € maximum</b> 90-70mg/m<sup>2</sup> à J2 et J3 pour 6 cycles</p>

			<u>rémission complète chez 71% des patients et une rémission partielle dans 21% des cas. Après un suivi de 23 mois, 13 patients étaient encore en vie et un patient avait rechuté 23 mois après la rémission complète initiale.</u>			
<b>MYELOME multiple</b>				<i>AMM</i>	<b>39/ 14</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>en rechute (sauvetage)</b></li> <li>- <b>Monothérapie</b></li> </ul>	<b>IdD</b>	<b>C</b>	<b>Kim 2016</b> <b>Une étude multicentrique rétrospective sur 65 patients</b> a montré <u>un taux de réponse de 35% et une survie globale de 5,5 mois. Le taux de survie globale chez les répondeurs à la bendamustine était meilleur que chez les non répondeurs (p=0,0036)</u>	- <i>En première ligne en association avec prednisone sujets de plus de 65 ans non éligibles à la greffe et présentant une neuropathie excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib</i>		<b>1220 €</b> <i>120mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 sur 2 cycles en moyenne</i>
		<b>C</b>	<b>Stöhr 2015</b> <b>Une étude rétrospective bicentrique sur 58 patients</b> n'a montré <u>aucune réponse complète, 20% de réponse partielle, 39% de réponse minimale, une stabilisation à 27% et une progression dans 14% des cas. La survie globale moyenne était de 17 mois. La survie moyenne sans évènement de 7 mois.</u>			<b>1840 €</b> <i>120 mg/m<sup>2</sup> en moyenne sur trois cycles de 28 j en moyenne à J1 et J2</i>
- + <b>bortezomib (BeB)</b>	<b>IdD</b>	<b>C</b>	<b>Berenson 2013</b> <b>Une étude ouverte de dose (50,70 et 90 mg/m<sup>2</sup>) de phase I/II a montré sur 40 patients un taux de réponse globale de</b>		<b>1 cas</b>	<b>3670€</b> <i>90 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J4 sur 8 cycles de 28 jours</i>

			<u>48% avec une définition de la meilleure dose de bendamustine tolérée de 90 g/m<sup>2</sup>.</u>			
<b>Maladie de WALDENSTRÖM</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• En première ligne</li> <li>- + rituximab</li> </ul>	<b>V</b>	<b>A</b>	<b>Rummel 2013 (ERC)</b> Cet essai clinique ouvert multicentrique (81 centres en Allemagne) randomisé de non infériorité a comparé <b>bendamustine + rituximab</b> (261 patients) <b>versus R-CHOP</b> (253 patients) <b>englobant plusieurs types de lymphomes stade III ou IV</b> (folliculaire 53%, manteau 18% et marginal 14%, <b>Waldenström 8%</b> ) en première ligne sur un suivi moyen de 45 mois. <u>Le traitement R-bendamustine était supérieur par une augmentation de la survie sans progression (69,5 mois vs 31,2 mois, p &lt; 0,0001) et par la moindre fréquence d'effets indésirables graves.</u> Les réactions érythémateuses cutanées seules étaient supérieures dans le groupe R-bendamustine.		<b>27/53</b>	<b>2750 €</b> 90 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2 sur 6 cycles maximum toutes les 4 semaines
		<b>C</b>	<b>Dimopoulos 2014 (consensus international)</b> <b>L'association du rituximab avec cyclophosphamide/ dexaméthasone R - DRC, bendamustine (BR) ou bortezomib+</b>		<b>14 /4</b>	

			<p>dexamethasone <b>procure une réponse durable et est indiquée pour la plupart des patients. Les protocoles avec rituximab restent recommandés en première ligne aussi bien en premier choix qu'en alternative. Si R-DRC demeure le premier choix, BR peut l'être aussi en particulier chez les patients à haut risque (hyperviscosité) ou chez le sujet jeune pour lesquels les thérapies alkylantes sont déconseillées.</b></p> <p><b>C Owen 2014 (Recommandations UK)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Les patients à macroglobulinémie de Waldenström symptomatiques doivent recevoir un protocole rituximab.</b> Les associations appropriées sont DRC, <b>BR</b>, FR, RFC et Clad R</li> <li><b>2. Prenant en compte le risque de flambée Ig, une surveillance particulière est requise. L'introduction du rituximab doit être évitée chez les patients à haut risque d'hyperviscosité.</b></li> </ol> <p><b>C Leblond 2016 (recommandations internationales)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. en première ligne : est cité <u>Bendamustine-rituximab</u></b></li> <li><b>2. patients déjà traités : retraitement</b></li> </ol>			
--	--	--	---	--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• En deuxième ligne + rituximab (BR)</li> </ul>	IdD	C	<p><i>Mêmes recommandations que pour la première ligne. Le retraitement peut être envisagé si une réponse a été obtenue pendant 2 années au moins avec le même traitement précédemment donné</i></p> <p><b>Tedeschi 2015</b>  <b>Une étude sur 71 patients a montré un taux global de réponse de 80,2% et un taux de réponse majeure de 74,6%. Une toxicité majeure de grade 3/4 était observée dans 15% des cas. La survie sans progression moyenne était non atteinte après un suivi de 19 mois.</b></p> <p><b>Treon 2011</b>  <b>Une étude sur 30 patients en rechute traités par BR (24 patients), bendamustine seule (4 patients) et bendamustine ofatumumab (2 patients) a montré un taux de réponse globale de 83,3% avec 20 réponses partielles et 5 très bonnes réponses partielles. La survie moyenne estimée sans progression était de 13,2 mois.</b></p> <p><b>Leblond 2016</b> (recommandations internationales)  <b>Patients déjà traités : retraitement</b>  <b>Mêmes recommandations que pour la première ligne. Le retraitement peut être</b></p>	8 / 6	<p>NR</p> <p><b>2300 €</b>  90mg/m<sup>2</sup> J1 et J2 pour 5 cycles en moyenne</p>
--	-----	---	--	-------	--



			envisagé si une réponse a été obtenue pendant 2 années au moins avec le même traitement précédemment donné			
<b>Nouvelle indication apparue en 2016</b>						
<b>MALADIE DE HODGKIN</b> en rechute ou réfractaire en 2 <sup>ème</sup> ou énième ligne					9/13	
- Monothérapie utilisable après les traitements de rechute mieux validés (brentuximab vedotin,..)	IdD	C	<b>Zinzani 2015</b> Une étude multicentrique rétrospective observationnelle sur 27 patients a montré un taux de réponse globale de 55,5% et un taux de réponse complète de 37%. Avec une durée moyenne de réponse de 8 mois, tous les patients ont maintenu une réponse.			<b>3120 €</b> 90 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J2 sur 6 cycles de 28 jours.
		C	<b>Moskowitz 2013</b> Une étude de phase II sur 34 patients a montré en analyse en intention de traiter, un taux de réponse globale de 53% avec une réponse complète dans 33% des cas et une réponse partielle dans 19% des cas. Aucune réponse n'a été vue chez les patients qui avaient rechuté dans les trois mois après greffe. La durée moyenne de réponse était de 5 mois.			<b>2450 €</b> 120mg/m <sup>2</sup> à J1 et J2 sur 4 cycles en moyenne

		<b>C</b>	<b>Corazelli 2013</b> <u>Une étude rétrospective sur 41 patients a montré après une prolongation de traitement sur 6 à 8 cycles, un taux de réponse globale de 58% avec un taux de réponse complète de 31%. La survie moyenne sans progression était de 11 mois et la survie globale de 21 mois.</u>		<b>2750 € à 4900 €</b> 90-120 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J2 tous les 21 ou 28 jours sur 6 à 8 cycles
--	--	----------	---	--	--

**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix AP-HP : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 100 mg= 150€)

**BeEAM :** Bendamustine Etoposide Cytarabine Melphalan

**BR :** Bendamustine Rituximab

**R-BAC :** Rituximab Bendamustine Cytarabine

**BRbd (ou RIBVD) :** Bendamustine Rituximab Dexamethasone

**BeB :** Bendamustine Bortezomib

## 2 . LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Myelome en rechute (sauvetage) :

**Stöhr E et al.** Bendamustine in heavily pre-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **J Cancer Res Clin Onco . 2015** Dec;141(12):2205-12.

**Kim S J et al.** Bendamustine in heavily pre-treated multiple myeloma patients: Results of a retrospective analysis from the Korean Multiple Myeloma Working Party. **Blood Res 2016** Sep;51(3):193-199.

**Berenson J R et al.** Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **Br J Haematol.** **2013** Feb;160(3):321-30.

### Lymphomes :

- **Folliculaire indolent**

**Rummel M J 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** Apr 6;381(9873):1203-10

**Rummel M et al.** Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol** **2016** Jan;17(1):57-66.

**Flinn I W et al.** Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. **Blood** **2014** May 8;123(19):2944-52.

**Burke J M et al.** Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** **2016** Apr;16(4):182-190.e1.

- **Lymphomes du manteau**

**Rummel M J 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** Apr 6;381(9873):1203-10

**Rummel M et al.** Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol** **2016** Jan;17(1):57-66.

**Flinn I W et al.** Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. **Blood** **2014** May 8;123(19):2944-52.

**Burke J M et al.** Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** **2016** Apr;16(4):182-190.e1.

**Visco C et al.** Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. **J Clin Oncol** 2013 Apr 10;31(11):1442-9.

**Visco C et al.** Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. **Lancet Haematol** 2017 Jan;4(1):e15-e23.

**García-Noblejas A et al.** Bendamustine as salvage treatment for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma patients: a retrospective study of the Spanish experience. **Ann Hematol** 2014 Sep;93(9):1551-8.

- **Lymphome zone marginale**

**Rummel M J 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 Apr 6;381(9873):1203-10

**Rummel M et al.** Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2016 Jan;17(1):57-66.

**Flinn I W et al.** Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. **Blood** 2014 May 8;123(19):2944-52.

**Burke J M et al.** Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** 2016 Apr;16(4):182-190.e1.

**Castelli R et al.** Bendamustine and Rituximab, as First Line Treatment, in Intermediate, High Risk Splenic Marginal Zone Lymphomas of Elderly Patients. **Mediterr J Hematol Infect Dis** 2016 Jul 1;8(1):e2016030.

**Kiesewetter B et al.** Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). **Ann Hematol** 2014 Feb;93(2):249-53.

- **Lymphomes à grandes cellules B**

**Ohmachi K et al.** Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. **J Clin Oncol** 2013 Jun 10;31(17):2103-9.

**Vacirca J L et al.** Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. **Ann Hematol** 2014 Mar;93(3):403-9.

- **Lymphomes T divers**

**Reboursiere E et al.** Bendamustine for the treatment of relapsed or refractory peripheral T cell lymphomas: A French retrospective multicenter study. **Oncotarget** 2016 Dec 20;7(51):85573-85583

**Damaj G et al.** Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. **J Clin Oncol** 2013 Jan 1;31(1):104-10.

**Zaja F et al.** Bendamustine salvage therapy for T cell neoplasms. **Ann Hematol** 2013 Sep;92(9):1249-54.

**NCCN Guidelines Peripheral T-Cell Lymphoma version 2.2017** :[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf)

**Waldenstrom :**

**Rummel 2013** cf plus haut Lymphomes

**Dimopoulos M A et al.** Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. **Blood** 2014 Aug 28;124(9):1404-11.

**Owen R G et al.** Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia **Br J Haematol** 2014 May;165(3):316-33.

**Leblond V et al.** Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. **Blood** 2016 Sep 8;128(10):1321-8.

**Treon S P et al.** Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** 2011 Feb;11(1):133-5.

**Tedeschi A et al.** Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. **Leuk Lymphoma** 2015;56(9):2637-42.

**Maladie de Hodgkin réfractaire:**

**Zinzani PL et al.** Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk** 2015 Jul;15(7):404-8.

**Moskowitz AJ et al.** Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **J Clin Oncol** 2013 Feb 1;31(4):456-60..

**Corazzelli G et al.** Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. **Br J Haematol** 2013 Jan;160(2):207-15.