

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

Maladie de Waldenström

Association rituximab – bendamustine

Contact RESOMEDIT : coordonnateurs@resomedit.fr
Interlocuteur ciblé : marine.doutremepuich@omedit-nag.fr

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe VI: Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC)

RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain.

Différentes spécialités contenant du rituximab coexistent dans les mêmes indications et sont autorisées dans le cadre de leurs AMM^[1] en hématologie (lymphome non-hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique) et pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique et pemphigus vulgaris).

Le MABTHERA IV et ses biosimilaires sont disponibles selon les dosages suivants :

- MABTHERA 100mg, solution à diluer pour perfusion
- MABTHERA 500mg, solution à diluer pour perfusion
- RIXATHON 100mg, solution à diluer pour perfusion
- RIXATHON 500mg, solution à diluer pour perfusion
- RUXIENCE 100mg, solution à diluer pour perfusion
- RUXIENCE 500mg, solution à diluer pour perfusion
- TRUXIMA 100mg, solution à diluer pour perfusion
- TRUXIMA 500mg, solution à diluer pour perfusion

BENDAMUSTINE

La bendamustine est un agent alkylant antitumoral.

Elle est autorisée dans le cadre de son AMM^[2], en hématologie et notamment dans le traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, chez des patients dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement par rituximab seul ou en association.

La bendamustine et ses génériques sont disponibles selon les dosages suivants :

- BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- BENDAMUSTINE ACCORD 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
- BENDAMUSTINE HIKMA 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- BENDAMUSTINE REDDY PHARMA 180 mg/4 ml, solution concentrée à diluer pour solution pour perfusion

1. Contexte maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif (SLP) chronique qui sécrète une immunoglobuline monoclonale (Ig) de type M. Elle fait partie des lymphomes non hodgkinien indolents.

Sur le plan épidémiologique, la maladie de Waldenström est une maladie rare, représentant 1 à 2% des hémopathies malignes et 6% des SLP^[3].

Son incidence est estimée à 3 nouveaux cas par million d'habitants, 1300 cas par an environ en France. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans et elle est deux fois plus fréquente chez les hommes. La survie médiane globale est de 8 ans ^[4].

La présentation clinique est hétérogène en lien avec l'infiltration tumorale (cytopénies avec le plus fréquemment une anémie, un syndrome tumoral ganglionnaire/splénique dans 20% des cas et plus rarement des infiltrations d'organes comme les poumons, la peau ou encore le système nerveux central) et/ou en lien avec les propriétés physico-chimique ou immunologique de l'IgM.

Le tableau ci-dessous résume les principales manifestations cliniques dans la maladie de Waldenström :

Cause, nature	Symptômes
Signes généraux	Fièvre, sueurs nocturnes Amaigrissement, altération de l'état général
Infiltration tumorale	Cytopénies Adénopathies, organomégalie Infiltration extraganglionnaire rare (rénale, hépatique, neurologique, etc.)
IgM sérique : propriétés physicochimiques	Syndrome d'hyperviscosité Troubles de l'hémostase (Willebrand acquis) Cryoglobuline de type I Dépôts : amylose AL ou dépôts de l'IgM complète
IgM sérique : spécificités antigéniques	Neuropathies périphériques (anti-Mag en premier lieu) Cryoglobuline de type II Maladie des agglutines froides Maladie de Willebrand acquise Syndrome de Schnitzler

Le diagnostic est posé sur la présence d'une IgM à l'électrophorèse des protéines avec immunofixation associée à une infiltration médullaire lympho-plasmocytaires. Une mutation somatique de MYD88 ^[5] est retrouvé dans plus de 90% des cas en biologie moléculaire.

Les modalités de la prise en charge médicale des personnes atteintes de la maladie de Waldenström sont déterminées par la symptomatologie ou non de la maladie^[6].

Un traitement est indiqué uniquement en cas de maladie symptomatique (signes généraux, cytopénies significatives, forte masse tumorale et/ou manifestations de l'IgM). Un taux élevé d'IgM n'est pas une indication de traitement ^[7]. Au diagnostic, 30 à 50% des patients sont asymptomatiques et ne relèvent pas d'un traitement.

La plasmaphérèse est un traitement d'urgence, avec un effet transitoire, recommandée en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM, de trouble de l'hémostase en rapport avec une maladie de Willebrand acquise, de cryoglobulinémie symptomatique.

Cette hémopathie reste actuellement incurable, en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'objectif des traitements est d'améliorer la survie avec une meilleure qualité de vie.

2. Traitement

▪ 1^{ère} ligne

Selon les recommandations du LYSA^[8] publiées en 2026 ainsi que les recommandations antérieures de l'ESMO^[9] (European Society for Medical Oncology) datant de 2018, du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de 2024, et de la HAS, le traitement de première ligne de la macroglobulinémie de Waldenström repose sur une stratégie individualisée, tenant compte de l'âge, de l'état général, des comorbidités, du profil biologique et des objectifs thérapeutiques. Dans la mesure du possible, les patients devraient être considérés pour une inclusion dans des essais cliniques

○ Patients symptomatiques, non fragiles

Le traitement de première intention^[10,11,12,13,14,15,16,17,18,19] repose préférentiellement sur une chimio-immunothérapie associant le rituximab à :

- un agent alkylant, principalement
 - bendamustine (R-bendamustine), considérée comme une référence du traitement de première ligne dans les recommandations LYSA 2026, chez les patients en bon état général
 - ou cyclophosphamide selon le protocole, dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC), alternatives chez les patients fragiles présentant une progression lente de la maladie
- ou un inhibiteur du protéasome, principalement
 - bortézomib, en association au rituximab et à la dexaméthasone,
 - le carfilzomib étant rapporté dans certaines études, avec une utilisation plus limitée.

○ Patients fragiles ou inéligibles à une chimio-immunothérapie combinée

Chez les patients présentant des comorbidités significatives ou une fragilité limitant l'accès à une chimio-immunothérapie standard, les alternatives sont :

- une monothérapie par rituximab,
- un agent alkylant seul,
- plus rarement un analogue nucléosidique, compte tenu de sa toxicité hématologique et infectieuse.

○ Place des inhibiteurs de la Bruton-tyrosine-kinase (BTKi), en 1^{ère} ligne

Les inhibiteurs de la Bruton-Tyrosine-Kinase (BTKi), zanubrutinib (BRUKINSA®), et ibrutinib (IMBRUVICA®), seul ou en association au rituximab, sont reconnus dans les recommandations internationales (NCCN, LYSA) comme des alternatives efficaces, en particulier chez les patients fragiles ou inéligibles à une chimiothérapie ou encore dans certains sous-groupes génomiques (ex. anomalies TP53). Cependant, La Commission de la Transparence de la HAS^[20,21,22] a conclu à un SMR insuffisant

en première ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, bien qu'indiqués dans le cadre de leur AMM^[23,24].

▪ Rechute

Une nouvelle ligne de traitement est envisagée lorsque la maladie devient à nouveau symptomatique et pas uniquement quand le pic monoclonal remonte.

Le choix du traitement dépend du délai, de la tolérance du/des traitements précédents, de l'état général du patient (performans status), des comorbidités et de l'accès aux essais cliniques en cours. En 1^{ère} intention, la possibilité d'inclure le patient dans un essai thérapeutique doit être considérée.

Le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être reproposé s'il a été bien toléré et a permis d'obtenir une réponse prolongée. Les inhibiteurs de la Bruton-tyrosine-kinase (BTKi), de 1^{ère} génération (ibrutinib) et 2^{ème} génération (zanubrutinib) ont montré d'excellent résultats en rechute avec tout comme en 1^{ère} ligne des profils de tolérance un peu différents et constituent une option majeure selon les recommandations LYSA.

En cas de rechute post inhibiteurs de BTK ou ≥ 2 , des alternatives peuvent être proposées telles que l'association idelalisib et obinutuzumab (selon l'étude REMODEL^[25] de phase 2, bien que malgré l'efficacité démontrée, la toxicité soit une limite majeure), le bortézomib ou encore le vénétoclax en lien avec les études menées mais situations hors AMM à ce jour (Recommandations du groupe FILO^[26]).

3. Utilisation hors AMM faisant l'objet du signalement

Situation

L'association R-bendamustine (rituximab, bendamustine) est un des protocoles de 1^{ère} ligne recommandé dans le traitement de la maladie de Waldenström chez les patients éligibles à la chimiothérapie, notamment pour les patients avec une forte masse tumorale, un syndrome d'hyperviscosité ou une amylose. Cette situation hors AMM est validée par les groupes d'experts.

Les alternatives reposent sur les associations RCD (rituximab-cyclophosphamide dexaméthasone) ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone).

Schéma posologique

Le protocole R-bendamustine est administré en cycle de 4 semaines (28 jours). Chaque cycle comprend 2j de traitement :

- Jour 1
 - rituximab 375mg/m²
 - bendamustine 90 mg/m²
- Jour 2
 - bendamustine 90 mg/m²

Les perfusions intraveineuses de rituximab doivent être administrées sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Une prémédication par un antipyrétique (par exemple paracétamol) et un antihistaminique, doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de rituximab.

La prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion. Cette prémédication (méthylprednisolone 100mg IV ou méthylprednisolone 40mg/m² IV) doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab.

Pour les modalités de perfusion (e.g. débit de perfusion), se référer aux RCP des AMMs des médicaments concernés.

La posologie de la bendamustine peut être réduite à 70 mg/m², mais pas en deçà selon une étude dans la LLC.

En général, le nombre de cycle est de 6 mais peut être réduit à 4 selon certaines équipes (traitement d'une neuropathie à anti-MAG sans Maladie de Waldenström démontrée ou chez le sujet âgé ^[19].)

4. Analyse des données disponibles

Les deux médicaments du protocole pré cité R-bendamustine, étaient inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale (« liste en sus ») sur les données analysées en 2022. (*Note : la bendamustine a été radié en mars 2023*).

Une analyse des données a été réalisée *via* le PMSI afin d'identifier le nombre de patients et de séjours avec administration concomitante en France et en région de rituximab et bendamustine en lien avec les diagnostics principaux et reliés.

Source des données : e-PMSI

Période : année 2022

Périmètre : Etablissement publics et privés MCO France entière

Limites : Il est à noter la radiation de la liste en sus de la bendamustine en mars 2023, qui ne permet plus l'analyse des données PMSI de cette association dès 2023.

Résultats

En 2022, le nombre total de patients ayant reçu l'association R-bendamustine s'est élevé à 1973*, soit 6 771 séjours (3,4 séjours par patient).

Le nombre d'établissements de santé (ES) concernés par cette situation est de 202 (165 ES publics/privés d'intérêt collectifs et 37 ES privés à but lucratif).

Le tableau 1 détaille le nombre de patients concernés par région.

Région	Nombre de patients concernés par la situation R-bendamustine
Nouvelle-Aquitaine	373
Île-de-France	371
Provence-Alpes-Côte d'Azur	285
Pays de la Loire	166
Auvergne-Rhône-Alpes	158
Grand Est	149
Hauts-de-France	99
Centre-Val de Loire	93
Occitanie	88
Normandie	76
Bretagne	50
Bourgogne-France-Comté	42
Corse	10
La Réunion	7
Martinique	7
Guyane	1

Tableau 1 : nombre de patients concernés par la situation R-bendamustine par région

* il est à noter dans l'analyse des résultats que certains patients sont comptés dans deux régions différentes suite à un changement d'établissement et de région lors de la prise en charge

Le tableau 2* détaille la répartition des indications de traitement par le protocole R-bendamustine. L'indication la plus fréquemment retrouvée est la maladie de Waldenström (412 patients), à hauteur de 28% des patients traités, confortant le choix de la situation ciblée dans la demande de CPC en termes de besoin thérapeutique.

	Indications	Nombre de patients concernés	Part de patients concernés
1	Maladie de Waldenström	412	28%
2	Lymphome à cellules du manteau	326	22%
3	Lymphome folliculaire	323	21%
4	Lymphome de la zone marginale à cellules B des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses [lymphome MALT]	281	19%
5	Leucémie lymphoïde chronique à cellules B	152	10%

Tableau 2 : nombre de patients concernés par la situation R-bendamustine par indication

* il est à noter dans l'analyse des résultats que certains patients sont comptés dans deux régions différentes suite à un changement d'établissement et de région lors de la prise en charge

5. Conclusion

La situation R-bendamustine, hors AMM, est un des standards de la stratégie de prise en charge de la maladie de Waldenström en première ligne. Les données analysées concernant le nombre de patients traités au cours de l'année 2022 ont confirmé la prédominance de cette association dans le traitement de la maladie de Waldenström.

Au regard de ces constats, un cadre de prescription compassionnel de la bendamustine en association au rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une maladie de Waldenström nous semblerait donc le dispositif adéquat au regard des besoins thérapeutiques.

Références

1. AMM du médicament, cf RCP produit rituximab
2. AMM du médicament, cf RCP produit bendamustine
3. Tomowiak, C., Poulain, S., Debiais, C., Guidez, S., & Leleu, X. (2019). Maladie de Waldenström. La Presse Médicale. DOI : 10.1016/j.lpm.2019.07.020
4. Castillo J., Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol. 2015 Apr;169(1):81-9.
5. Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, Minnema MC, Tedeschi A et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. Br J Haematol 2016 Mar;172(5):709-15
6. R.G. Owen, S.P. Treon, A. Al-Katib, R. Fonseca, P.R. Greipp and M.L. McMaster et al., Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Semin Oncol 30 (2003), pp. 110–115. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (198)
7. Kyle, R. A. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Semin Oncol 30, 116–120 (2003)
8. Roos-Weil D, Tomowiak C, Poulain S, Nguyen-Khac F, Bouclet F, Armand M, et al. Waldenström's macroglobulinemia: The LYSA pragmatic guidelines. European Journal of Cancer. 2026;232:116-120.
9. Kastritis E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018, Vol. 29 Suppl 4: iv41-iv50
10. Grunenberg A., Buske C, How to manage waldenström's macroglobulinemia in 2024. Cancer Treatment Reviews 125 (2024) 102715
11. Shaji K. Kumar et al. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024 J Natl Compr Canc Netw 2024(1D):e240001 doi:10.6004/jnccn.2024.0001
12. Morie A. Gertz Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management
13. Castillo et al Recommendations thérapeutiques consensuelles issues du dixième atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström Lancette Hématol .2020 novembre;7(11):e827-e837.
14. Rummel, M. J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as firstline treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 381, 1203–1210 (2013).
15. Référentiel régional Onco Occitanie, Lymphomes de l'adulte 2023
16. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016 Sep 8;128(10):1321-8.
17. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015 Sep 10;126(11):1392-4

18. Efficacy of first line Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) +/- Bortezomib for patients with Waldenström's Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02937281
19. Bouclet F, et al. Maladie de Waldenström : actualités et perspectives en 2022. Bull Cancer (2022)
20. HAS, Commission de la Transparence, avis 30 mars 2022, zanubrutinib BRUNKINSA
21. HAS, Commission de la Transparence, avis 30 novembre 2016, ibrutinib IMBRUVICA
22. HAS, Commission de la Transparence, avis 22 avril 2022, ibrutinib IMBRUVICA
23. AMM du médicament, cf RCP produit ibrutinib
24. AMM du médicament, cf RCP produit zanubrutinib
25. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahé B, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv 2021;5:2438–46.
26. [Y]Tomowiak C, Poulain S, Nudel M, Feugier P, Herbaux C, Mahé B, et al. Six-year follow-up of phase II study exploring chemo-free treatment association with idelalisib and obinutuzumab in symptomatic relapsed/refractory patients with Waldenström's macroglobulinemia. Ann Hematol. 2025;104(1):685-690. doi:10.1007/s00277-024-06076-1.

Relecteurs

Dr BOUCLET Florian, Hématologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
 Dr CHOQUET Sylvain, Hématologue, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris
 Dr JACQUET Caroline, Hématologue, CHRU de Nancy, Nancy
 Dr LOK Anne, Hématologue, CHU Nantes, Nantes
 Dr MAHE Béatrice, Hématologue, CHU Nantes, Nantes
 Dr MAILLAN Gaëlle, Pharmacienne, CHU Limoges, Limoges
 Pr MOREL Pierre, Hématologue, CHU Amiens, Amiens
 Dr PERNOT Corinne, Pharmacienne, CHU Dijon, Dijon
 Dr TOMOWIAK Cécile, Hématologue, CHU Poitiers, Poitiers