

Recommandations 2006 de la Société France d'Hématologie concernant le bon usage de la fludarabine (Fludara®) en hématologie
--

Membres du groupe d'experts: Commission Hospitalière du Collège Hospitalier et Universitaire de la SFH et Conseil Scientifique de la SFH.

Sur proposition d'un texte rédigé par: Véronique Leblond, Marine Divine, Laurent Sutton, Karim Maloum, Marion Malphettes, Alain Delmer (Paris), Frank Morschauser et Bruno Cazin (Lille), Mauricette Michallet (Lyon), Norbert Ifrah (Angers), Philippe Solal Céligny (le Mans), et Michel Leporrier (Caen).

Ont participé aussi à la discussion Jean François Rossi (Montpellier), Houcinghe Eghbali (Bordeaux), Brigitte Dreyfus (Poitiers), Pierre Feugier (Nancy), Frédéric Garban (Grenoble), Jean-Luc Harousseau (Nantes), Catherine Thieblemont (Lyon), Charles Dauriac (Rennes), Stéphane Leprêtre (Rouen)

Modifié sur propositions d'experts de la collégiale de l'AP-HP

Mise à jour le 10/03/2006 Eric Deconinck pour la SFH

Groupe 1 : Indications reconnues

Leucémie lymphoïde chronique (AMM), IV et oral, 1^{ère} et 2^{ème} ligne, seule et en association.

Groupe II : indications pertinentes

Maladie de Waldenström (ref 1-12)

Lymphomes folliculaires, **lymphome non hodgkinien de faible malignité et lymphomes du manteau** (13-15)

Conditionnement atténué de greffe de cellules souches (16-43)

Leucémies aiguës myéloïde en 2^{ème} ligne, protocole FLAG (44-60)

Justifications

I/ Place de la fludarabine dans le traitement de la maladie de Waldenström :

Patients en rechute ou réfractaire :

Le traitement conventionnel repose sur l'administration d'alkylants (chloraminophène) permettant un taux de réponse de 60% et une survie médiane de 60 mois.

Fludara a été utilisé dans cette indication depuis les années 1990.

La plupart des essais cliniques sont des essais de phase II, avec de petits effectifs et des critères de réponse qui diffèrent.

Fludara a également été utilisé en association avec le cyclophosphamide et le rituximab.

Fludara induit des réponses dans 30% des cas chez des patients résistants ou en rechute. Les rémissions complètes sont exceptionnelles.

A 5 ans, les pourcentages de survie globale et de survie sans progression pour les patients déjà traités sont de 36% et 30%.

Des réponses tardives à Fludara peuvent être observées, survenant après le 6ème mois de traitement chez 17% of 182 patients recevant entre 4 et 8 cycles de Fludara.

Une étude randomisée, multicentrique, comparant Fludara à l'association cyclophosphamide-doxorubicin-prednisolone (CAP) chez 92 patients en première rechute ou réfractaire primaire montre un pourcentage de réponse plus élevé dans le bras Fludara (30% vs 11%) et une durée de réponse plus longue (19 mois vs 3 mois).

Il existe également dans cette étude un bénéfice en terme de qualité de vie.

Patients en 1ère ligne de traitement :

Dans un essai de phase II testant Fludara en première ligne, le pourcentage de réponse est de 38% (RC: 3%) chez 118 patients recevant 4 cycles de Fludara à 30 mg/m² IV pendant 5 jours, suivi par 4 cycles supplémentaires chez les répondeurs. Les pourcentages de survie globale et de survie sans progression à 5 ans sont de 62% et 49%.

Une étude européenne a inclus 19 patients avec 74% de réponse et une durée de réponse de 40 mois. Dans une autre étude, six des sept patients répondent avec une durée de réponse de 20 à 55 mois.

Le pourcentage de réponse en première ligne semble controversé et mérite d'être testé sur un plus grand nombre de patients. La réponse au traitement est plus rapide qu'avec les alkylants ce qui en fait un traitement de choix dans les situations d'urgence (hyperviscosité, neuropathie périphérique sévère, forte masse tumorale).

En association

L'association Fludara et cyclophosphamide donne des résultats encourageants avec 55% de réponse chez 11 patients en majorité déjà traités et 77% de réponse chez 49 patients dont 14 traités en première ligne. La durée de la réponse est de 24 et 27 mois respectivement.

II/Lymphomes folliculaires en 1ère ligne de traitement

Fludara est efficace en monothérapie avec des taux de réponse de 47% à 84%, significativement supérieurs à l'association CVP : 68 versus 51%.

Lymphomes folliculaires en 2ème ligne de traitement

Fludara est efficace en monothérapie avec des taux de réponse globale de 31 à 72%, significativement supérieurs à l'association CVP : 64% versus 52%.

Lymphomes folliculaires et Fludara en association : les associations actuellement en évaluation sont : Fludara-mitoxantrone, Fludara-cyclophosphamide.

III/ LNH du manteau

Sur de petites séries, Fludara permet d'obtenir des réponses en monothérapie (OR : 25-50%), en association au cyclophosphamide (OR : 80-100%). L'association à l'idarubicine ne semble pas en améliorer l'efficacité. La durée de la réponse et la durée de survie ne sont pas disponibles.

Des études randomisées sont en cours : Fludara-cyclophosphamide versus COP versus CHOP en 1ère ligne, R-CHOP versus R-FCR, CHOP/DHAP-R suivis d'intensification.

IV/Conditionnement de greffe de cellules souches à intensité réduite :

Un conditionnement à intensité réduite (CIR) est défini comme n'étant pas capable d'éradiquer l'hématopoïèse de l'hôte mais comme étant capable de permettre une reconstitution hématopoïétique relativement rapide (< 28 jours) en l'absence de transplantation. La plupart de ces conditionnement incorporent la fludarabine. In vitro, l'immunosuppression induite par Fludara est au moins égale à celle du cyclophosphamide.

Une irradiation corporelle totale (ICT) seule suivie d'une immunosuppression avec ciclosporine et MMF, entraîne un taux de rejet important (15 à 20%) qui peut être diminué par l'adjonction de 3 jours de Fludara, (4% de rejet).

Conditionnements utilisés : Fludara, Ara-C et Cyclophosphamide, Fludara et cyclophosphamide. L'association Sérum anti-lymphocytaire (10 mg/kg/j de J-4 à J-1), Fludara (40 mg/j de J-10 à J-5) et Busulfan a été utilisée pour des myélomes, lymphomes malins, maladie de Hodgkin et leucémie lymphoïde chronique.

Une association de Melphalan, Fludara et ATG est proposée dans le myélome.

V/Fludarabine en association dans les leucémies aiguës.

L'addition, avec des modalités spécifiques, de la Fludarabine à l'Aracytine et au G-CSF dans les LAM repose sur un rationnel biologique convaincant. L'efficacité du produit en monothérapie dans 40 % des cas conforte cette approche. Son absence de cardiotoxicité est appréciable chez les sujets âgés ou antérieurement soumis à des anthracyclines voire porteurs d'une cardiopathie. Des

données trop restreintes laissent également envisager une certaine efficacité dans les LAL non T à haut risque ou en rechute.

Cependant le produit n'a pas bénéficié d'un développement méthodique dans les LA, notamment en première ligne :

Les associations de type « FLAG » (Fludara+Ara-C fortes doses+ G-CSF +/- mitoxanthrone) n'ont pas été comparées à l'induction classique par Aracytine et anthracyclines.

L'impact clinique réel de la potentialisation par Fludarabine n'a lui-même pas encore été évalué correctement.

L'association Flag ± Idarubicine ou Novantrone constitue cependant un des bons schémas thérapeutiques de rechute en termes d'efficacité comme de tolérance, y compris chez l'enfant. . La place actuelle de ces associations correspond aux LA surtout myéloïdes ne pouvant pas recevoir d'anthracyclines, du fait soit de leur âge soit d'une cardiotoxicité antérieure, soit d'une inefficacité avérée.

Bibliographie de la Justification scientifique :

1. Kantarjian HM, Alexanian R, Koller CA, et al: Fludarabine therapy in macroglobulinemic lymphoma. *Blood* 75(10): 1928-31, 1990
2. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H et al: Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 95: 49-52, 1993
3. Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA et al: Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: results of United States intergroup trial (South West Oncology Group S9003). *Blood* 98: 41-48, 2001
4. Del Giudice I, Matutes E, Parry Jones N et al: Delayed response to fludarabine in lymphoplasmacytic lymphoma/waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 200", 102 vol 11 638A-639A (abstract)
5. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: a report of 71 cases. *J Clin Oncol* 16: 2060-4, 1998
6. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Bendandi M et al: Fludarabine treatment in resistant Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 54:120-3, 1995
7. Leblond V, Levy V, Maloisel F et al: Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenström macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 98: 2640-4, 2001
8. Levy V, Porcher R, Leblond V et al: French Cooperative Group on CLL and Macroglobulinemia. Evaluating treatment strategies in advanced Waldenström macroglobulinemia: use of quality-adjusted survival analysis. *Leukemia* 15: 1466-70, 2001
9. Dimopoulos MA, Weber D, Kantarjian H et al: 2 chlorodeoxyadenosine therapy of patients with Waldenström's macroglobulinemia previously treated with fludarabine. *Ann Oncol* 5:288-289, 1994
10. Foran JM, Rohatiner AZS, Coiffier B et al: Multicentre phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia and Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 17: 546-53, 1999
11. Thalhammer-Scherrer R, Geissler K, Schwarzinger I, et al: Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Hematol* 79: 556-559, 2000
12. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E, et al Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with the combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44:993-6.
13. Klasa RJ et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus

- cyclophosphamide, vincristine and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin lymphoma previously treated with annalkylating agent or an alkylator containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4649-4654
14. Zinzani PL et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 ; 18 : 773-779.
 15. Morris GJ, Millenson MM, Padavic-Shaller K, Wang H, Rogatko A, Clyde J, Boyd RL, Yeslow G, Halbherr T, Schilder RJ, Smith MR. Phase II study of fludarabine and alpha-interferon in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2004 Dec;89(12):1484-91.
 16. Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 62-86, 2001.
 17. Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al. Treatment of high-risk acute leukemia with Tcell-depleted stem cell from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 339:1186-1193, 1998.
 18. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C et al. Randomized trial of bone marrow versus Lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation : a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 18:537-546, 2000.
 19. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic haematopoietic stem cells. *Blood* 102(3):820-826, 2003.
 20. Boulad F, Gillio A, Small TN, et al. Stem cell transplantation for the treatment of Fanconi anaemia using a fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted related HLA-mismatched peripheral blood stem cell grafts. *Brit. J. Haematol*. 111:1153-1157, 2000.
 21. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunospressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *J clin Oncol* 18:3918-3924, 2000.
 22. Carella AM. Treatment of haematological malignancies with allogeneic nonmyeloablative stem cell transplantation: conditioning regimens with fludarabine. *The Hematology Journal* 5, Suppl 1:S68-S75, 2004.
 23. Chan KW, Li CK, Worth LL, et al. A fludarabine-based conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transpl*. 27:125-128, 2001.
 24. Chan KW, Bekassy AN, Ha CS, et al. Fludarabine-based preparative protocol for unrelated donor cord blood transplantation in children : successful engraftment with minimal toxicity. *Bone Marrow Transplant* 23:849-851, 1999.
 25. Deane M, Koh M, Feroni L, et al. FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph-positive ALL beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* 22:1137-1143, 1998.
 26. Dreger P. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation as salvage treatment for patients with indolent lymphoma or CLL after failure of autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 26:1361-1363, 2000.
 27. Giralt S, Thall PF, Khouri IF, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens : reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 97:631-637, 2001.
 28. Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89:4531-4536, 1997.
 29. Gluckman E. Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood cells. *N Engl J Med* 344:1860-1861, 2001.

30. Kapelushnik J, Mandel H, Varadi G, et al. Fludarabine-based protocol for haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in Hurler syndrome. *J. Pediatr. Hematol./Oncol.* 22(5):433-436, 2000.
31. Khouri IF, Keating M, Körbling M, et al. Transplant-lite : induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based non ablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 16:2817-2824, 1998.
32. Khouri I, Saliba R, Giralt S et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 98:3593-3595, 2001.
33. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 100:3919-3924, 2002.
34. McCloy M, Almeida A, Daly P, et al. Fludarabine-based stem cell transplantation protocol for Fanconi's anaemia in myelodysplastic transformation. *Brit. J. Haematol.* 112:427-429, 2001.
35. Nagler A, Slavin S, Varadi G, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transpl.* 25:1021-1028, 2000.
36. Or R, Weiss L, Amir G, et al. The prophylactic potential of fludarabine monophosphate in graft-versus-host disease after bone marrow transplantation in murine models. *Bone Marrow Transplant* 25:263-266, 2000.
37. Schetelig J, Bornhäuser M, Kiehl M et al. Reduced-intensity conditioning with busulfan and fludarabine with or without antithymocyte globulin in HLA-identical sibling transplantation-a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 33:483-490, 2004.
38. Shapira MY, Or R, Resnick IB, et al. Non-myeloablative stem cell transplants. A new minimally ablative stem cell transplantation procedure in high-risk patients not eligible for non myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 32:557-561, 2003.
39. Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic diseases. *Blood* 91:756-763, 1998.
40. Storb RF, Champlin R, Riddell SR et al. Nonmyeloablative transplants for malignant diseases. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 375-391, 2001.
41. Ueno NT, Chen YC, Rondon G, et al. Rapid induction of complete donor chimerism by the use of a reduced-intensity conditioning regimen composed of fludarabine and melphalan in allogeneic stem cell transplantation for metastatic solid tumors. *Blood* 102:3829-3836, 2003.
42. Van Besien K, Bartholomew A, Stock W, et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 26:445-449, 2000.
43. Weissinger F, Sandmaier BM, Maloney DG et al. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood* 98:3584-3588, 2001.
44. Clavio, M., Carrara, P., Miglino, M., Pierri, I., Canepa, L., Balleari, E., Gatti, A.M., Cerri, R., Celesti, L., Vallebella, E., Sessarego, M., Patrone, F., Ghio, R., Damasio, E. & Gobbi, M. (1996) High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 81, 513-520.
45. Clavio, M., Gatto, S., Beltrami, G., Quintino, S., Canepa, L., Pierri, I., Galbusera, V., Carrara, P., Miglino, M., Varaldo, R., Ballerini, F., Venturino, C., Cerri, R., Risso, M.,

- Balleari, E., Carella, A.M., Sessarego, M., Ghio, R., Bacigalupo, A. & Gobbi, M. (2002) Fludarabine, ARA-C, idarubicin and G-CSF (FLAG-Ida), high dose ARA-C and early stem cell transplant. A feasible and effective therapeutic strategy for de novo AML patients. *J Exp Clin Cancer Res*, 21, 481-487.
46. Estey, E., Plunkett, W., Gandhi, V., Rios, M.B., Kantarjian, H. & Keating, M.J. (1993) Fludarabine and arabinosylcytosine therapy of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*, 9, 343-350.
 47. Estey, E.H., Thall, P.F., Pierce, S., Cortes, J., Beran, M., Kantarjian, H., Keating, M.J., Andreeff, M. & Freireich, E. (1999) Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*, 93, 2478-2484.
 48. Ferrara, F., Melillo, L., Montillo, M., Leoni, F., Pinto, A., Mele, G. & Mirto, S. (1999) Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of acute myeloid leukemia relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 78, 380-384.
 49. Ferrara, F., Palmieri, S., Pocali, B., Pollio, F., Viola, A., Annunziata, S., Sebastio, L., Schiavone, E.M., Mele, G., Gianfaldoni, G. & Leoni, F. (2002) De novo acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia: treatment results and prognostic evaluation from a series of 44 patients treated with fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG). *Eur J Haematol*, 68, 203-209.
 50. Gandhi, V., Estey, E., Keating, M.J. & Plunkett, W. (1993) Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol*, 11, 116-124.
 51. Hanel, M., Friedrichsen, K., Hanel, A., Herbst, R., Morgner, A., Nesper, S., Nicklisch, M., Teich, M., Ehninger, G. & Fiedler, F. (2001) Mito-flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie*, 24, 356-360.
 52. Jackson, G., Taylor, P., Smith, et al (2001). A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol*, 112, 127-137.
 53. Jackson, G.H. (2004) Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J*, 5 Suppl 1, S62-67.
 54. Keating, M., Kantarjian, H., Gandhi, V., O'Brien, S., Koller, C. & Kornblau, S. (1998) FLAG-IDA, an Effective Regimen for High Risk AML.
 55. Kern, W., Schleyer, E., Braess, J., Wittmer, E., Ohnesorge, J., Unterhalt, M., Wormann, B., Buchner, T. & Hiddemann, W. (2001) Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol*, 80, 334-339.
 56. Montillo, M., Mirto, S., Petti, M.C., Latagliata, R., Magrin, S., Pinto, A., Zagonel, V., Mele, G., Tedeschi, A. & Ferrara, F. (1998) Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 58, 105-109.
 57. Nokes, T.J., Johnson, S., Harvey, D. & Goldstone, A.H. (1997) FLAG is a useful regimen for poor prognosis adult myeloid leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, 27, 93-101.
 58. Ossenkoppele, G.J., Graveland, W.J., Sonneveld, P., Daenen, S.M., Biesma, D.H., Verdonck, L.F., Schaafsma, R., Westveer, P.H., Peters, F., Noordhuis, P., Muus, P., van der Holt, R., Delforge, M., Lowenberg, B. & Verhoef, G.E. (2004) The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood*, 103, 2908-2913.
 59. Prebet, T., Ducastelle, S., Debotton, S., Stamatoullas, A., Deconinck, E., Fruchart, C., Gratecos, N., Ifrah, N., Dreyfus, F., Fenaux, P. & Wattel, E. (2004) A phase II study of

- intensive chemotherapy with fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone in P glycoprotein-negative high-risk myelodysplastic syndromes. *Hematol J*, 5, 209-215.
60. Steinmetz, H.T., Schulz, A., Staib, P., Scheid, C., Glasmacher, A., Neufang, A., Franklin, J., Tesch, H., Diehl, V. & Dias Wickramanayake, P. (1999) Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol*, 78, 418-425.