

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LEVACT (bendamustine), alkylant

Pas d'avantage clinique démontré en association à la prednisone dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité

L'essentiel

- ▶ LEVACT est indiqué dans le traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou III de la classification de Durie et Salmon) en association à la prednisone, chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib.
- ▶ LEVACT n'a pas démontré d'avantage par rapport à la première ligne thérapeutique habituelle du myélome multiple. Il représente néanmoins un moyen thérapeutique supplémentaire du fait de son absence de neurotoxicité.

Autres indications

- LEVACT est également indiqué :
 - en monothérapie de certains lymphomes non hodgkiniens ;
 - dans le traitement de première ligne de certaines leucémies lymphoïdes chroniques.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces deux indications.

Stratégie thérapeutique

- Les patients asymptomatiques relèvent d'une simple surveillance.
- Les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitent une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.
- Les patients de moins de 65 ans sont traités en première intention par une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Après cette intensification de la chimiothérapie, un traitement de consolidation peut accroître le taux de rémission, prolonger la durée de réponse et améliorer la survie.
- Les patients de plus de 65 ans ou inéligibles à une chimiothérapie à fortes doses sont traités par les associations melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) ou melphalan-prednisone-bortézomib (MPV). Lorsque ces patients ont des comorbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou de MPV, l'association classique MP est employée.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

LEVACT en association à la prednisone représente une alternative 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.

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine en association à la prednisone (BP) ont été comparées à l'association melphalan + prednisone (MP) chez 131 patients atteints de myélome multiple de stades II en progression ou III selon la classification de Durie-Salmon.

L'étude a été réalisée en ouvert chez des patients non préalablement traités et n'a pas inclus spécifiquement des patients correspondant au libellé de l'indication de l'AMM. Elle a été arrêtée prématurément du fait d'un recrutement trop lent.

- Le temps médian jusqu'à échec du traitement (critère principal) a été plus long avec l'association bendamustine + prednisone qu'avec melphalan + prednisone (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 ($p = 0,018$).

La médiane de survie sans progression, la médiane de survie globale et le pourcentage de réponse globale entre les groupes BP et MP n'ont pas été significativement différents.

Dans une analyse post-hoc réalisée dans le sous-groupe des patients de plus de 65 ans (correspondant à la classe d'âge de l'indication de l'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 indésirables 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 rapportées à une fréquence comparable dans les deux groupes.

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LEVACT est important.
- 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 de la Transparence considère que LEVACT, en association à 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

