

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LEVACT (bendamustine), agent alkylant

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en monothérapie, du lymphome non-hodgkinien indolent et du myélome multiple

L'essentiel

- ▶ LEVACT a l'AMM dans le 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. ;
 - en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.
 - de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-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.
- ▶ Dans la LLC, LEVACT est actuellement utilisé principalement en association à d'autres molécules comme le rituximab. Son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.
- ▶ Dans la prise en charge des patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab, LEVACT est un traitement de 2^e ligne.
- ▶ Dans le myélome, chez les plus de 65 ans non éligibles à un greffe autologue de cellules souches et à un traitement comportant le thalidomide ou le bortezomib en raison d'une neuropathie, LEVACT est une option thérapeutique en 1^e ligne.

Stratégie thérapeutique

- Leucémie lymphoïde chronique:

Les recommandations européennes de 2011 préconisent le chlorambucil ou la bendamustine chez les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

 - obinutuzumab +chlorambucil
 - ofatumumab + chlorambucil
 - rituximab associé au chlorambucil ou à la bendamustine.

Récemment l'obinutuzumab (GAZYVARO) a eu une AMM en 1^e intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose. Aucune donnée de comparaison n'est disponible entre l'obinutuzumab et la bendamustine dans ce groupe de patients.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

LEVACT est actuellement utilisé principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme le rituximab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.
- Lymphome non hodgkinien (LNH) indolent

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 2^e ligne est proposé. Concernant le lymphome folliculaire, la bendamustine est recommandée en 2^e ligne (en association avec le rituximab [si la durée de

réponse à la première ligne de traitement incluant un anticorps monoclonal était supérieure à 6 mois]), dans le traitement des LNH indolents avec ou sans une « forte » masse tumorale, à un stade disséminé III ou IV.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Un retraitement par rituximab permet d'obtenir un taux de réponse significatif et l'utilisation de la bendamustine est actuellement préconisée dans le cadre d'association au rituximab en 2^e ligne. La place de la monothérapie par bendamustine est donc devenue très restreinte.

■ **Myélome multiple**

Le traitement en 1^e intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique. Cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.

Chez les patients âgés inéligibles à cette autogreffe, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT), au bortézomib (MPV) ou au lénalidomide. L'association de la dexaméthasone au lénalidomide (schéma ayant une AMM en 1^e ligne) ou au bortézomib est une alternative.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

LEVACT est un traitement de 1^e ligne chez des patients atteints de myélome 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 bortézomib en raison d'une neuropathie.

Données cliniques

- Dans la LLC, les données évaluées sont issues d'une étude ayant comparé la monothérapie par bendamustine à celle du chlorambucil où un gain en survie sans progression a été observé sans gain en survie globale.
- Dans le LNH, l'efficacité et la tolérance de la bendamustine ont été évaluées dans une étude non comparative chez 100 patients ayant un LNH 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.
- Dans le myélome multiple, 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 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 bortézomib). 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 survie sans progression et de survie globale.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LEVACT est important dans toutes les indications de l'AMM.
- Compte tenu des données limitées versus chlorambucil seul et en l'absence de donnée comparative versus les traitements actuellement recommandés dans le cadre d'association, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans le traitement de la LLC : absence d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V).
- Compte tenu des données, limitées à une étude non comparative déjà évaluée, et de la place restreinte de la monothérapie par LEVACT dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en progression, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte : absence d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V).
- En l'absence de nouvelles données, LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du myélome multiple.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 juin 2016 (CT-15032)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »