

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**LEVACT** (bendamustine), alkylant**Progrès thérapeutique modéré
dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique
lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée****L'essentiel**

- ▶ LEVACT est indiqué 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.
- ▶ Le pourcentage de réponse globale (68 % vs 31 %) et la médiane de survie sans progression (21,5 mois vs 8,3 mois) ont été supérieurs avec LEVACT à ceux observés avec le chloraminophène.

Autres indications

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

Stratégie thérapeutique

- Devant une leucémie lymphoïde chronique (LLC), la décision de traiter le patient – ou d'attendre – dépend de son état général (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, β 2-microglobuline élevée, mutation p53...). Les patients en stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), les plus nombreux, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.
- Lorsqu'un traitement de la leucémie lymphoïde chronique est entrepris, il fait appel en première ligne à :
 - un alkylant : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide ;
 - un analogue des purines, en particulier le phosphate de fludarabine (seul ou associé), qui peut aussi être utilisé en seconde intention ;
 - des associations de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ou CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ;
 - un anticorps monoclonal (rituximab).L'autogreffe de cellules souches peut être proposée, notamment chez des sujets jeunes ayant obtenu une rémission complète.
- Le traitement de référence en première ligne est :
 - chez les patients avec peu de comorbidités, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (R-FC). L'alemtuzumab est utilisé en cas de maladie réfractaire ou de progression précoce, notamment en cas de délétion 17p. Pour les rechutes ultérieures, d'autres traitements seront administrés, comme la bendamustine.
 - chez les sujets ayant des comorbidités, le chlorambucil.Une étude récente a montré qu'un traitement par fludarabine seule n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en survie globale par rapport à une monothérapie par chlorambucil chez les sujets de plus de 65 ans. Les alternatives disponibles sont des associations à base de purine à dose réduite (fludarabine + cyclophosphamide ou R-FC ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab) ou la bendamustine.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

LEVACT représente une nouvelle modalité thérapeutique validée dans la prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et qui ne sont pas éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine.

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine (100 mg/m² IV à J1 et J2 toutes les 4 semaines) ont été évaluées dans une étude randomisée ouverte *versus* chlorambucil (0,8 mg/kg *per os*, à J1 et J15 toutes les 4 semaines) chez 319 patients ayant une LLC de stade B ou C de la classification de Binet, non préalablement traitée.

Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients correspondant au libellé de l'indication de l'AMM (« *pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'était pas appropriée* »).

Les résultats disponibles sont ceux d'une troisième analyse intermédiaire prévue au protocole, qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude.

- Le pourcentage de réponse globale (premier critère principal) a été plus élevé dans le groupe bendamustine que dans le groupe chlorambucil (68 %, dont 31 % de réponse complète, *versus* 31 %, dont 2 % de réponse complète, $p < 0,0001$).

La médiane de survie sans progression (deuxième critère principal) a été plus longue dans le groupe bendamustine que dans le groupe chlorambucil : 21,5 mois *versus* 8,3 mois, soit un gain de 13,2 mois ($p < 0,0001$).

Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées, compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude lors d'une analyse intermédiaire. La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes à la date de l'analyse intermédiaire.

- Les événements indésirables de grades 3-4 ont été plus fréquents avec la bendamustine qu'avec le chlorambucil (52,8 % vs 31,1 %), en particulier les événements indésirables hématologiques (40,4 % vs 19,2 %, dont neutropénie : 23 % vs 10,6 %) et les infections (8,7 % vs 3,3 %).

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.
- LEVACT apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) par rapport au chlorambucil en termes d'efficacité dans le traitement des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique, lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- 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 ».

