

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 mai 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 29 juin 2016.*

bendamustine**LEVACT 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 5 flacons de 25 mg (CIP 34009 577 863 2 8)

Boîte de 20 flacons de 25 mg (CIP 34009 577 864 9 6)

Boîte de 5 flacons de 100 mg (CIP 34009 577 865 5 7)

Laboratoire MUNDI PHARMA

Code ATC	L01AA09 (Analogues des Moutardes à l'Azote)
Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« - 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.</p> <p>- Traitement 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.</p> <p>- Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisonne 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. »</p>

SMR	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR	<p><u>Leucémie lymphoïde chronique :</u> 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 ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p> <p><u>Lymphomes non-hodgkiniens indolents :</u> 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. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p> <p><u>Myélome multiple :</u> En l'absence de nouvelles données, LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p> <p>Il est rappelé que ces appréciations concernent uniquement les indications validées par l'AMM de LEVACT, c'est-à-dire « - 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. - Traitement 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. - Traitement 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. » Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>LEVACT est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un traitement de première ligne 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. Selon les experts, la bendamustine est actuellement utilisée 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. - un traitement de 2ème ligne dans la prise en charge des patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab. - un traitement de première 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 bortezomib en raison d'une neuropathie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/07/2010 (procédure décentralisée) Dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude comparant la bendamustine à un traitement au choix de l'investigateur.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AA Moutardes à l'azote L01AA09 bendamustine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la commission de la Transparence afin qu'elle se prononce sur le SMR et l'ASMR de spécialités, dont la spécialité LEVACT solution à diluer pour perfusion, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome non Hodgkinien, objet du présent avis. L'évaluation de la bendamustine dans le myélome multiple fait l'objet d'un autre avis.

La spécialité LEVACT solution à diluer pour perfusion a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 09 novembre 2010 publiée au Journal Officiel du 16 novembre 2010. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2011 (Journal Officiel du 6 janvier 2011).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - 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.

- Traitement 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.

- Traitement 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. »

04 POSOLOGIE

« Ce traitement doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié et expérimenté en matière de chimiothérapie anticancéreuse.

L'insuffisance médullaire est liée à l'augmentation de la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie.

Le traitement ne doit pas être débuté si le taux de leucocytes et/ou de plaquettes chute à des valeurs respectivement $< 3\ 000/\mu\text{l}$ ou $< 75\ 000/\mu\text{l}$ (voir rubrique 4.3 du RCP).

Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie

$100\ \text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 4 semaines.

Lymphomes non hodgkinien indolents en monothérapie chez les patients réfractaires au rituximab

$120\ \text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 3 semaines.

Myélome multiple

$120\text{-}150\ \text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2, prednisone $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ IV ou per os de J1 à J4 ; toutes les 4 semaines.

Le traitement doit être interrompu ou reporté lorsque le taux de leucocytes et/ou de plaquettes devient respectivement $< 3\ 000/\mu\text{l}$ ou $< 75\ 000/\mu\text{l}$.

Le traitement peut être poursuivi lorsque le taux de leucocytes et de plaquettes a atteint des valeurs respectivement $> 4\ 000/\mu\text{l}$ et $> 100\ 000/\mu\text{l}$.

Le Nadir leucocytaire et plaquettaire est atteint entre le 14^{ème} et le 20^{ème} jour avec une régénération survenant après 3 à 5 semaines.

Une surveillance stricte de la numération formule sanguine est recommandée entre les cycles de traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas de toxicité non hématologique, la réduction de doses doit se baser sur les plus mauvais grades CTC du cycle précédent. Il est recommandé une diminution de dose de 50 % en cas d'apparition d'une toxicité de grade 3 et une interruption du traitement en cas d'apparition d'une toxicité de grade 4.

Si une adaptation de dose est nécessaire, la dose réduite, calculée individuellement, doit être administrée à J1 et J2 du cycle de traitement respectif. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect matures, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

En 2012, en France, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire (LL), dont 60% survenant chez l'homme¹. La LLC est une maladie du sujet âgé, l'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44% des cas sont observés chez les plus de 75 ans. La LLC peut se transformer, dans 3 à 10% des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter. Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

La classification de Binet² permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2013.

² Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-206

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane d'environ 5 ans,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 1,5 ans.

Les recommandations de la SFH 2012 préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. La recherche de la mutation *TP53* n'est pas systématique en pratique clinique. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* est associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie^{3, 4}. Les patients porteurs de la mutation del17p ou *TP53* présentent une médiane de survie globale inférieure à 36 mois et un taux de survie à 10 ans inférieur à 30%⁵.

Les traitements habituellement utilisés dans le traitement de la LLC, indépendamment de la ligne de traitement sont :

- les chimiothérapies : la fludarabine (essentiellement en association au rituximab), le cyclophosphamide (souvent en association au rituximab et à la fludarabine : RFC), la bendamustine (souvent en association au rituximab), le chlorambucil (avec ou sans rituximab).

Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) sont utilisées plus rarement depuis l'arrivée de la fludarabine et du rituximab.

- les immunothérapies par anti-CD20 ou anti-CD54 : le rituximab, l'obinutuzumab, l'ofatumumab ,et l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative).
- Récemment deux médicaments (ibrutinib, idelalisib) ont obtenus une AMM dans le traitement spécifique de la délétion 17p ou de mutation TP53.

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert.

05.2 Lymphome non hodgkinien indolent

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas). En 2010, en France environ 10800 nouveaux cas sont diagnostiqués. Les lymphomes indolents représentent 40-50 % des LNH.

Les lymphomes folliculaires (LF) sont le deuxième type le plus courant de LNH (environ 22% des LNH). Ils sont souvent d'évolution lente (indolents) et peuvent être compatibles avec une vie sans traitement pendant plusieurs mois ou années.

Des données épidémiologiques récentes ont estimé que la survie globale à 5 ans est proche de 85% et de 73% à 10 ans chez des patients de plus de 60 ans atteints d'un lymphome indolent.

Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une guérison.

Le score FLIPI est utilisé comme index pronostique du LF. Il tient compte de l'âge du patient, du taux d'hémoglobine, du taux de LDH, du stade de la maladie et du nombre de sites ganglionnaires. Il permet de définir trois groupes pronostiques de patients :

- les patients à haut risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 53%,
- les patients à risque intermédiaire, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 78%,
- les patients à faible risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 91%.

³ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16

⁴ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

⁵ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performans status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive. Les options thérapeutiques qui sont aujourd'hui proposées pour le traitement des LF sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, utilisées seules, en association et/ou en séquentiel. Le traitement de choix repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Pour les patients atteints de LF réfractaire au rituximab et aux agents alkylants, traitements de référence en premières lignes, aucun traitement standard n'est recommandé en Europe et en France (ESMO et SFH). Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert.

05.3 Myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an⁶.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{7,8} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁹. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib et carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques¹⁰ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Patients symptomatiques

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans¹¹.

Chez les patients âgés inéligibles à une ACSP, 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 venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

⁶ Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes. *Collection Les données INCa*. Janvier 2015 : 24-5.

⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2015. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

⁸ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133-7.

⁹ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

¹⁰ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

¹¹ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111, : 2521-6.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe, au thalidomide ou au bortézomib en raison d'une neuropathie, les options thérapeutiques sont limitées et l'association bendamustine/prednisone est une alternative en 1^{ère} ligne aux deux traitements de référence.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Leucémie lymphoïde chronique	07/11/ 2012	Important	Avis du 5 janvier 2011 (réévaluation) : Chloraminophene apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes de tolérance dans la stratégie de prise en charge en première intention de la leucémie lymphoïde chronique dans une population restreinte constituée de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités	Oui
ARZERRA (ofatumumab) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en association avec le chlorambucil ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine	03/06/ 2015	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés, la Commission considère qu' Arzerra, en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i>	Non	En association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	18/02/ 2015	Important	En prenant en compte : - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association Gazyvaro /chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, la Commission considère que Gazyvaro + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

6.1.2 Myélome multiple

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / no	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
REVLIMID (légalidomide) <i>Celgene</i>	Non	traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe :	Demande retirée par le laboratoire			Non
		- en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie				
		- en association au melphalan et à la prednisone suivis d'une monothérapie d'entretien	Remboursement non sollicité par le laboratoire			Non

*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

6.1.3 Lymphome non hodgkinien indolent

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélules (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Oui	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	07/11/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ZYDELIG (idelalisib) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée aux patients éligibles en cas de LLC en rechute précoce après un traitement de référence, ou présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

Dans les rechutes du lymphome folliculaire et du myélome, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut également être proposée chez les patients éligibles.

► Conclusion

Les comparateurs cités pour chacune des indications sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Lorsque LEVACT est commercialisé en Europe, sa prise en charge se fait dans le cadre du libellé des indications de l'AMM et selon les pratiques de mise à disposition du pays.
Autriche	Oui	
Belgique	Oui	
Bulgarie	NC	
Chypre	NC	
Danemark	Non	
Espagne	Oui	
Finlande	Non	
Grèce	NC	
République d'Irlande	Oui	
Islande	NC	
Italie	Oui	
Luxembourg	Oui	
Norvège	Non	
Pays-Bas	Oui	
Pologne	Oui	
Portugal	Oui	
République Tchèque	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Slovaquie	Oui	
Slovénie	Oui	
Suède	Oui	
Suisse	Oui	

NC : non commercialisé, demande de prise en charge non déposée

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	6 octobre 2010
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association. - Traitement 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.
SMR (libellé)	Important pour les trois indications.

ASMR
(libellé)

Leucémie lymphoïde chronique :

« 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. »

Lymphome non hodgkinien :

« En dépit des limites méthodologiques des études non comparatives, mais considérant l'effet et la tolérance observés par rapport à la prise en charge actuelle, la Commission de la Transparence attribue à LEVACT une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab. »

Myélome multiple :

« 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 considère que LEVACT en association avec 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. Néanmoins, du fait de son absence de neurotoxicité, la Commission considère que cette spécialité représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue et à un traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité et tolérance

9.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les données suivantes :

- des données de suivi jusqu'à 54 mois de l'étude pivot (2CLLIII) déjà évaluée par la commission.
- des données du registre allemand Tumour Registry Lymphatic Neoplasms avec un suivi jusqu'à 5 ans
- étude Laurenti et al.¹² : étude rétrospective italienne ayant évalué l'association bendamustine + rituximab en première ligne de la LLC chez des patients âgés avec une posologie de 90 mg/m². Compte tenu du recueil rétrospectif des données et de la posologie différente de celle de l'AMM, cette étude ne sera pas retenue.

A/ Rappel des données l'étude pivot 02CLLIII

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

L'âge médian des patients était de 63 ans dans le groupe bendamustine et de 66 ans dans le groupe chlorambucil. Deux tiers des patients étaient en bon état général (indice de performance

¹² Laurenti, L. et al. Bendamustine in combination with rituximab for elderly patients with previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: A retrospective analysis of real-life practice in Italian hematology departments. Leuk Res 2015;39, 66–1070

OMS 0) et un tiers avaient un état général conservé. 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 (68% dont 31% de réponse complète) que dans le groupe chlorambucil (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, $p < 0,0001$) soit un gain de 13,2 mois. Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les 2 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%).

B/ Nouvelles données de suivi de l'étude pivot

Les résultats de l'étude 02CLLIII ont été actualisés en mai 2010, après une durée médiane de suivi de 54 mois soit 22 mois supplémentaires par rapport à la 3ème analyse intermédiaire qui avait donné lieu à l'arrêt de l'étude. Ce point d'analyse a été effectué alors qu'environ deux tiers (63,6%) des patients du groupe bendamustine et trois quarts (78,3%) des patients du groupe chlorambucil ont reçu un traitement de 2^{ème} ligne.

L'objectif du suivi, qui correspondait à un engagement post-AMM auprès de l'EMA, était d'actualiser les résultats d'efficacité de l'étude pivot 02CLLIII avec les critères évalués suivants :

- survie globale,
- survie sans progression stratifiée par stade Binet B et C,
- qualité de vie (échelles PCS et MCS),
- temps avant recours à un traitement de 2^{ème} ligne.

Les résultats de cette analyse ont suggéré les points suivants :

- aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes de taux de réponse globale (34,6% dans le groupe bendamustine et 29,9% dans le groupe chlorambucil).
- une médiane de survie sans progression de 21,2 mois dans le groupe bendamustine et de 8,8 mois dans le groupe chlorambucil.
- Le taux de recours à une 2ème ligne de traitement a été de 63,6% dans le groupe bendamustine et de 78,3 % dans le groupe chlorambucil.
- le temps médian avant recours à un traitement de 2ème ligne a été de 31,7 mois dans le groupe bendamustine et de 10,1 mois dans le groupe chlorambucil.
- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale, ajustée sur les stades Binet (HR=1,30 ; IC95% [0,89 ; 1,91]).
- compte tenu du caractère ouvert de l'étude les données de qualité ne sont pas retenues.

C/ Registre allemand de suivi de patients ayant une LLC

Il s'agit d'une analyse spécifique des données issues du registre *Tumour Registry Lymphatic Neoplasms* (Knauf et al. 2015¹³), registre allemand collectant de manière prospective les données relatives à la prise en charge de patients atteints d'une tumeur lymphoïde à cellules B et traités par un hématologue dans un contexte ambulatoire. A noter qu'en Allemagne la majorité des traitements de la LLC peuvent être administrés en ambulatoire dans le cabinet d'un hématologue.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la prise en charge thérapeutique et les caractéristiques des patients LLC allemands, traités par un hématologue dans le contexte ambulatoire, et de décrire l'évolution de cette prise en charge entre mai 2009 et août 2013.

Les patients inclus dans cette analyse devaient être âgés d'au moins 18 ans et nécessiter un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de la LLC. Le choix du traitement se faisait à la discrétion du médecin et tenait compte du profil du patient. Le suivi était de jusqu'à 5 ans.

Les critères analysés étaient :

- Les caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients ;
- Le type et la durée des traitements reçus (médicament, radiothérapie, chirurgie) ;
- La réponse globale, telle que définie par le centre investigateur, selon leurs pratiques usuelles.

1. Population de l'étude

Au total, 806 patients ont été inclus par 155 sites entre mai 2009 et août 2013. Les données sur la première ligne de traitement étaient disponibles pour 620 patients et celles sur la deuxième ligne étaient disponibles pour 270 patients (dont 186 patients inclus et traités d'emblée par un traitement de deuxième ligne)¹⁴.

L'âge médian des patients était de 68 ans lors du diagnostic et de 71 ans lors de l'initiation d'un traitement de première ligne. 64,2% des patients étaient des hommes et ils présentaient au moins une co-morbidité dans 69% des cas (dont notamment des affections cardiovasculaires et un diabète respectivement dans 44 % et 16% des cas). Le statut de performance était de 0 ou 1 pour 91 % des patients, objectivant un bon état général. Enfin, les patients présentaient une maladie de stade Binet C (44%), Binet B (36%) ou un stade Binet A symptomatique et nécessitant un traitement (20%).

2. Traitement de première ligne

Parmi les 620 patients initiant un traitement de première ligne, l'association bendamustine + rituximab était la plus fréquente (56 % des patients, n=348), suivie de l'association fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (22 %, n=137) et de la bendamustine en monothérapie (5 %, n=33). L'ensemble de ces traitements pouvait ou non être associé à la prednisone. D'autres traitements (<5 % chacun) ont été utilisés chez 17 % des patients (n=102).

Les caractéristiques des patients semblaient influencer le choix du traitement notamment pour l'association fludarabine + cyclophosphamide + rituximab, pour laquelle les patients étaient plus jeunes (âge médian de 61,8 ans), avaient un meilleur état général (score ECOG ≥ 2 dans seulement 5,3 % des cas) et présentaient moins de co-morbidités (62,0 % des patients).

Par ailleurs, l'analyse des traitements au fil du temps a mis en évidence une évolution en faveur de l'utilisation de l'association bendamustine + rituximab en première ligne (de 41 % en 2009 à 65 % en 2013) aux dépens de l'association fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (33 % en 2009 et 14 % en 2013).

¹³ Knauf, W. et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms: Treatment of patients with CLL in Germany. *Hematol. Oncol* 2015 ;33, 15–22.

¹⁴ L'utilisation de la bendamustine en deuxième ligne de traitement n'est pas validée par son AMM.

3. Meilleure réponse obtenue pour le traitement de première ligne

Les données sur la meilleure réponse obtenue sous le traitement de première ligne était disponible pour 74% des patients (n=456). Parmi ces patients, le taux de réponse globale était de 91 % dont 40 % de réponses complètes et 52 % de réponses partielles.

Les taux de réponse globale par type de traitement ont été de :

- 92 % pour l'association bendamustine + rituximab (dont 45 % de réponses complètes et 47 % de réponses partielles) ;
- 97 % pour l'association fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (dont 40 % et 57 % respectivement pour les réponses complètes et partielles) ;
- 79 % pour la bendamustine (dont 37 % et 42 % respectivement pour les réponses complètes et partielles).

Dans cette étude, la représentativité des médecins ayant accepté de participer et ayant été actifs n'a pas été étayée. On ne dispose pas de données sur l'ensemble des patients traités dans ces centres à cette même période ce qui n'écarte pas un biais de sélection.

La définition de la réponse au traitement n'était pas définie dans le protocole et était laissée à l'appréciation de chaque investigateur et aucun calendrier n'était proposé pour les dates d'évaluation. De ce fait, un biais de mesure ne peut être écarté.

9.1.2 Lymphome non hodgkinien

Le laboratoire a fourni les données d'une étude observationnelle nommée BeReally décrite ci-dessous.

A/ Rappel des données de l'étude pivot SDX105-03

L'efficacité et la tolérance de la bendamustine à la posologie de 120 mg/m² I.V. à J1 et J2 tous les 21 jours, ont été évaluées dans une étude de phase III non comparative chez 100 patients ayant un lymphome non hodgkinien 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.

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 31% (31/100) des patients. Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été : thrombocytopenie (9%), fatigue (6%) et neutropénie (4%).

B/ Etude observationnelle française BeReally

Etude observationnelle consistant à un recueil rétrospectif de données de patients atteints d'un lymphome indolent (LNHi) en progression après un traitement par rituximab et traités par bendamustine entre janvier 2011 et décembre 2014.

Objectif principal :

Estimer l'efficacité (temps jusqu'à la ligne de traitement suivante) en vie réelle d'un traitement par bendamustine chez des patients atteints de LNH indolent (LNHi) en progression après ou pendant un traitement par rituximab

Objectifs secondaires :

- Décrire les modalités d'utilisation de bendamustine chez des patients atteints de LNHi et recevant un traitement par bendamustine,
- Décrire la tolérance en vie réelle des patients recevant de la bendamustine,
- Décrire la population traitée par bendamustine selon différentes strates d'âge étudiées

Critères d'inclusion :

- Patient âgé d'au moins 18 ans,

- Ayant initié un traitement par bendamustine pour un LNHi (lymphome du manteau compris) dans le centre participant

Critères de non-inclusion :

- Patient ayant été inclus dans un protocole de recherche interventionnelle utilisant la bendamustine au moment de l'initiation du traitement,
- Patient traité pour un LNH agressif,
- Patient traité pour un myélome ou une LLC,
- Patient s'opposant à l'informatisation de ses données,
- Patient pour lequel le dossier médical hospitalier n'est pas accessible.

Résultats :

L'âge médian des patients à l'initiation de la bendamustine était de 73 ans (33-92).

Le diagnostic était :

- lymphome folliculaire (LF) (n=119 ; 46%),
- lymphome à cellules du manteau (LCM)(n=53;20%),
- lymphome lymphoplasmocytaire / Waldenström (LLP) (n=47;18%) et lymphome de la zone marginale « LZM » (n=41;16%). La majorité des patients (88%) avaient un stade Ann Arbor III ou IV.

Tous étaient en rechute ou réfractaires au rituximab et le nombre médian de ligne thérapeutique précédant la bendamustine était de 2 (1-7).

Les résultats d'analyse portent sur 260 patients parmi les 358 patients inclus (72%). Ces données suggèrent :

- une durée médiane jusqu'au traitement suivant de 42 mois
- une prise en charge par bendamustine identique en termes de nombre de cure, de durée des cures et de durée de la ligne de traitement par bendamustine dans les différentes classes d'âge étudiées (moins 65 ans, entre 65 ans et 80 ans et plus de 80 ans)
- une survie sans progression à 24 mois de 65%

On notera cependant :

- que 30 centres ont été retenus parmi 67 sélectionnés et que cette sélection n'est pas étayée.
- qu'on ne dispose pas de données sur l'ensemble des patients traités dans ces centres à cette même période ce qui n'écarte pas un biais de sélection.

De ce fait les données de cette étude ne permettent pas de tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité du traitement.

9.1.3 Myélome multiple

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie pour cette indication. Les données de l'étude pivot sont rappelées ci-après.

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 94PB01¹⁵ de phase III 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 bortezomib).

¹⁵ Poenisch W, Mitrou PS et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 205-12

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 :

- médiane de survie sans progression analysée rétrospectivement : 15 mois vs 12 mois, NS
- médiane de survie globale : 35 mois vs 33 mois, NS
- pourcentage de réponse globale: 75% dont 32,4% de réponse complète vs 68,2% dont 11,1% de réponse complète ; NS.

Dans une analyse post-hoc réalisée dans le sous-groupe des patients de plus de 65 ans (tranche d'âge correspondant au libellé de l'indication 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 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 rapportés avec une fréquence comparable dans les 2 groupes.

09.2 Données d'utilisation/de prescription

Le nombre d'unités vendues de la spécialité LEVACT pour l'année 2014 a été de :

- 35 715 unités pour LEVACT 2,5 mg/ml (25 mg de poudre)
- 52 590 unités pour LEVACT 2,5 mg/ml (100 mg de poudre).

09.3 Résumé & discussion

9.3.1 Leucémie lymphoïde chronique

Dans le cadre de la réévaluation de LEVACT dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le laboratoire a déposé les données de suivi jusqu'à 54 mois de l'étude pivot (2CLLIII) déjà évaluée par la Commission.

Il s'agissait d'une étude randomisée ouverte ayant comparé la monothérapie par bendamustine 100 mg/m² IV à J1 et J2 toutes les 4 semaines versus chlorambucil à la posologie de 0,8 mg/kg per os, à J1 et J15 toutes les 4 semaines, chez 319 patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de la classification de Binet, non préalablement traitée.

A l'issue 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 (68% dont 31% de réponse complète) que dans le groupe chlorambucil (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, $p<0,0001$) soit un gain de 13,2 mois.

Les données d'analyse actualisée en mai 2010 correspondent à une durée médiane de suivi de 54 mois soit 22 mois supplémentaires par rapport à la 3ème analyse intermédiaire qui avait donné lieu à l'arrêt de l'étude. Ce point d'analyse a été effectué alors qu'environ deux tiers (63,6%) des patients du groupe bendamustine et trois quarts (78,3%) des patients du groupe chlorambucil ont reçu un traitement de 2ème ligne.

Les résultats de cette analyse ont suggéré les points suivants :

- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes de taux de réponse globale (34,6% dans le groupe bendamustine et 29,9% dans le groupe chlorambucil).
- Une médiane de survie sans progression de 21,2 mois dans le groupe bendamustine et de 8,8 mois dans le groupe chlorambucil.

- Le taux de recours à une 2ème ligne de traitement a été de 63,6% dans le groupe bendamustine et de 78,3 % dans le groupe chlorambucil.
- Le temps médian avant recours à un traitement de 2ème ligne a été de 31,7 mois dans le groupe bendamustine et de 10,1 mois dans le groupe chlorambucil.
- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale, ajustée sur les stades Binet (HR=1,30 ; IC95% [0,89 ; 1,91]).

9.3.2 Lymphome non hodgkinien indolent

Dans le Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi), la seule nouvelle donnée fournie est une étude observationnelle consistant à un recueil rétrospectif de données de patients atteints d'un LNHi traité par bendamustine entre janvier 2011 et décembre 2014. Compte tenu du faible niveau de preuve lié à la méthodologie, aucune donnée concernant l'effet du traitement de peut être retenue.

9.3.3 Myélome multiple

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans l'indication myélome multiple.

09.4 Programme d'études

L'AMM était accompagnée d'une demande d'étude complémentaire de Phase III, randomisée comparative versus traitement laissé au choix de l'investigateur chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien réfractaire au rituximab. L'étude BDM3502 (NCT01289223) a débuté en novembre 2011 (début des inclusions) et est toujours en cours, l'objectif étant d'inclure 125 patients pour un total de 97 événements.

Par ailleurs, le laboratoire Teva, en accord avec le titulaire de l'AMM de LEVACT a débuté une étude clinique aux Etats-Unis dans le traitement de première ligne du LNH et du lymphome des cellules du manteau (NCT00877006). Cette étude compare bendamustine et rituximab (BR) versus le protocole R-CVP ou R-CHOP dans le traitement de première ligne des patients atteints de lymphome avancée indolent non-hodgkinien (LNH) ou lymphome du manteau (MCL). Elle a inclus 447 patients depuis avril 2009 et se terminera en mars 2017

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Leucémie lymphoïde chronique

Selon les recommandations de la Société Française d'Hématologie (SFH) de 2012, les options thérapeutiques en première ligne de traitement de la LLC sont :

- Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) constitue le traitement de référence.
- Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil (Clb) en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne. Bien que ce médicament soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10%). Ainsi, l'ajout du rituximab au Clb (protocole R-Clb) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12%.

Les alternatives disponibles sont :

- des traitements à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine [à dose réduite : 20 mg/m² ou 25 mg/m²/jour] + cyclophosphamide [R-FC], ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Toutefois, les données existantes chez les patients avec

comorbidités sont limitées pour ces associations et les résultats en termes de réponse et de survie globale, hétérogènes.

- la bendamustine.

Les recommandations européennes de l'ESMO datent de 2011 et préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines¹⁶ 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 première 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.

Selon les experts, la bendamustine est actuellement utilisée 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.

010.2 Lymphome non hodgkinien (LNH)

Les LNH dits indolents ont pour type principal les lymphomes folliculaires, qui sont diagnostiqués à un âge médian de 60 ans environ, à un stade disséminé III ou IV dans 80% des cas et avec une « faible » masse tumorale dans 40 à 50 % des cas¹⁷.

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 deuxième ligne est proposé.

Concernant le lymphome folliculaire, les recommandations européennes de l'ESMO datant de 2014 préconisent l'utilisation de la bendamustine en 2^{ème} 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, quel que soit l'âge du patient¹⁸.

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 seconde ligne. De ce fait, la place de la monothérapie par bendamustine est devenue très restreinte.

010.3 Myélome multiple

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques¹⁹ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

¹⁶ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

¹⁷ HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Guide ALD - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. (2012). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf

¹⁸ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 25, iii76–iii82 (2014).

¹⁹ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

Patients symptomatiques

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans²⁰.

Chez les patients âgés inéligibles à une ACSP, 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 venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

LEVACT est un traitement de première 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.

²⁰ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. March 2008; 111, : 2521-6.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ont un poids modéré sur la santé publique.

L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des données disponibles, il est attendu de LEVACT un impact sur la survie sans progression. Cependant, compte tenu de la différence non significative sur la survie globale par rapport au comparateur et de l'absence de données sur la qualité de vie, cet impact ne peut pas être évalué.

LEVACT ne répond que partiellement au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, LEVACT n'a pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement de première intention lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVACT reste important dans l'indication « 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. »

11.1.2 Lymphome non hodgkinien

► Les lymphomes non-hodgkiniens indolents ou de faible grade de malignité dont la forme histologique la plus fréquente est le lymphome folliculaire sont d'évolution lentement progressive et engagent le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique :

Les lymphomes non hodgkiniens indolents sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital mais souvent d'évolution lente. Leur poids sur la santé publique dans la population des patients relevant de l'indication revendiquée est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorités du Plan Cancer) qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact de LEVACT en termes de morbidité. Cependant, en l'absence de données sur la survie globale, l'impact de santé publique de LEVACT ne peut pas être évalué.

LEVACT pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients réfractaires au traitement par rituximab.

Au total, l'impact de LEVACT sur la santé publique ne peut pas être évalué dans cette indication.

- ▮ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne ou plus.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVACT reste important dans l'indication « Traitement 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. »

11.1.3 Myélome multiple

- ▮ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans).
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée palliative.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique du myélome multiple dans la population relevant de l'indication considérée est faible compte tenu du petit nombre de patients concernés.

Disposer de traitements permettant d'améliorer la survie des patients atteints de myélome multiple constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de la spécialité LEVACT en association à la prednisone un impact en termes de réduction de la morbidité liée au myélome multiple chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, compte tenu de l'absence de différence significative sur la survie globale par rapport au comparateur, il n'est pas attendu d'impact en termes de mortalité. D'autre part, il n'existe pas de données suffisantes permettant d'évaluer l'impact de LEVACT sur la qualité de vie des patients traités.

L'association LEVACT et prednisone pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients ne pouvant être pas traités par thalidomide ou bortezomib.

En conséquence, LEVACT en association à la prednisone n'a pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la bendamustine en association à la prednisone est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ligne chez des patients 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 bortezomib.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVACT reste important dans l'indication « Traitement 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. »

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Leucémie lymphoïde chronique

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 ce contexte.

Par conséquent, la Commission considère que LEVACT en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

11.2.2 Lymphomes non-hodgkiniens indolents

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.

Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

11.2.3 Myélome multiple

En l'absence de nouvelles données cliniques, LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Il est rappelé que ces appréciations concernent uniquement les indications validées par l'AMM de LEVACT, c'est-à-dire

- « - 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.
- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.
- Traitement 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. »

Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.

011.3 Population cible

11.3.1 Leucémie lymphoïde chronique

La population cible de LEVACT dans cette indication est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en première ligne de traitement et qui ne sont pas éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine.

En 2012, l'incidence de la LLC en France était estimée à 4 464 nouveaux cas²¹.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, correspondant aux patients relevant d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1790 patients par an²².

²¹ INCa. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, Janvier 2014. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>

La proportion de patients atteints d'une LLC active, non précédemment traitée, avec comorbidités peut être estimée par le nombre de patients traités par chlorambucil (en monothérapie ou en association avec le rituximab). Selon avis d'experts, environ la moitié (50%) des patients présente des facteurs de comorbidités²³.

Les patients atteints d'une LLC, non précédemment traitée, avec comorbidités, serait estimée à environ 1 000 patients par an. Néanmoins, compte tenu de la place restreinte de la monothérapie de LEVACT dans la stratégie thérapeutique, cette population cible n'est pas quantifiable.

11.3.2 Lymphome non hodgkinien

La population cible de LEVACT dans cette indication est représentée par les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, et ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

En 2010, en France, environ 10 800 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) auraient été diagnostiqués²⁴.

Les lymphomes indolents représentent près de 40-50% des lymphomes non hodgkiniens²⁴ soit entre 4 320 et 5 400 cas.

Le nombre de patients atteints de lymphome non hodgkinien indolents en progression et ayant reçu un traitement par rituximab est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- la prise en charge du lymphome folliculaire (type majoritaire des lymphomes non hodgkiniens indolents) est considéré comme représentative de celle des autres formes indolentes² ;
- le diagnostic est posé à un stade I-II dans 10 à 15 % des cas²⁵, soit entre 3 672 et 4 860 patients diagnostiqués à un stade III-IV ;
- les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20 à 30% des cas sur avis d'expert), un traitement serait donc instauré dans 70 à 80 % des cas (soit entre 2 570 et 3 888 patients) ;
- après un traitement par rituximab associé à une polychimiothérapie, le pourcentage d'échec observé a été de 20% chez des patients ayant un lymphome indolent ou un lymphome des cellules du manteau non prétraités ou en rechute ou réfractaire²⁶ ;
- Les rechutes sont successives et le taux de rechute augmente avec les lignes de traitement.

Sur ces bases, et selon avis d'expert, la population cible de LEVACT dans cette indication, en 2ème ligne de traitement et plus est estimée **entre 850 et 1300 patients par an**.

11.3.3 Myélome multiple

La population cible de LEVACT est représentée par les patients ayant un myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie et Salmon) et âgés de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortézomib.

En 2012, en France, 4 888 nouveaux cas de myélome multiple auraient été diagnostiqués²⁷. D'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS)²⁸, environ 70-75 % des patients ont un âge supérieur ou égal à 65 ans, c'est-à-dire 3 422 à 3 666 patients.

²² Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008;81:253-8.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CHLORAMINOPHENE du 5 janvier 2011.

²⁴ HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Guide ALD - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. (2012). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf

²⁵ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: iii76–iii82.

²⁶ Salles, G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011 ;377, 42–51.

²⁷ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. (Institut de veille sanitaire, 2013).

Le pourcentage de patients asymptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance étant estimé à 20 %²⁹, 2 738 à 2 932 patients nécessiteraient un traitement.

Des données épidémiologiques ne sont pas disponibles pour calculer la proportion de patients inéligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic. Sur avis d'experts, ce sous-groupe représenterait entre 5 et 10% des patients symptomatiques de plus de 65 ans (soit entre 137 et 293 patients).

Sur ces bases, la population cible de LEVACT dans cette indication est estimée **entre 140 et 300 patients par an**.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

²⁸ INVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 - Myélome multiple et maladie immunoproliférative. (2011).

²⁹ HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Guide ALD - Myélome multiple. (2010). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf