



La spécialité princeps Levact[®] n'est plus commercialisée.

Pour plus d'informations concernant les génériques et hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

INDICATIONS AMM

- **Leucémie lymphoïde chronique** (stade Binet B ou C) en **monothérapie**, en **1ère ligne** chez les patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée

AMM nationale	■ Levact : 15/07/2010
Avis de la transparence	■ Levact : <u>06/10/2010</u> ; <u>29/06/2016</u>
Agrément aux collectivités	■ Levact : <u>16/11/2010</u>
Liste en sus	■ Levact : <u>06/01/2011</u>

Levact[®] : **SMR important, ASMR V** dans la stratégie thérapeutique actuelle. 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 indication.

Pertinence scientifique :

► Résultats de l'étude randomisée ouverte de phase III (étude 02CLLIII (Knauf et al, 2009)), ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la bendamustine à celles du chlorambucil en **1ère ligne de traitement** chez 319 patients ayant une LLC de stade B ou C. Le **pourcentage de réponse globale** a été de **68% dans le groupe bendamustine** (dont 31% de réponse complète) versus 31% (dont 2% de réponse complète) dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$). La **médiane de survie sans progression** a été de **21,5 mois dans le groupe bendamustine** versus 8,3 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$). Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire. Le **délai médian jusqu'à progression** évalué par le comité indépendant a été de **23,9 mois dans le groupe bendamustine** et de 8,3 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,001$). La **durée médiane de rémission** a été de **19 mois dans le groupe bendamustine** et de 6 mois dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$). **Il n'a pas été observé de différence de médiane de survie globale entre les 2 groupes** (65,4 mois dans le groupe chlorambucil et non atteinte dans le groupe bendamustine). Les résultats en sous-groupes ne sont pas décrits s'agissant d'analyses non prévues au protocole. 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%).

Avis HAS- CT LEVACT 29/06/2016 : « 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 ».

- **Lymphome non hodgkinien indolent en progression** en **monothérapie**, pendant ou dans les 6 mois, chez les patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association

AMM nationale	■ Levact : 15/07/2010
Avis de la transparence	■ Levact : <u>06/10/2010</u> , <u>29/06/2016</u>
Agrément aux collectivités	■ Levact : <u>16/11/2010</u>
Liste en sus	■ Radiation de la liste en sus le 01/03/18 : JO du <u>24/11/2017</u>

Levact® : **SMR important, ASMR V** dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Pertinence scientifique :

► 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 **phase III non comparative** (étude SDX105-03 (Kahl et al, 2010.)) 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%). Les résultats en sous-groupes, notamment en fonction du diagnostic ou du traitement antérieur, ne seront pas décrits s'agissant d'analyses non prévues au protocole. 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.

- **Myélome multiple** (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie et Salmon) **en première ligne**, 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

AMM nationale

■ Levact 15/07/2010

Avis de la transparence

■ Levact : 06/10/2010, 29/06/2016

Agrément aux collectivités

■ Levact : 16/11/2010

Liste en sus

■ **Radiation de la liste en sus** à compter du **01/03/18** : JO du 24/11/2017

Levact® : **SMR important, ASMR V** dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Pertinence scientifique :

► 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 de phase III ouverte randomisée (étude 94PB01 (Poenisch et al, 2006.)) 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). Le temps médian jusqu'à échec de 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.

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association avec la bendamustine. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de la bendamustine à ce jour.

Concernant la prise en charge de la bendamustine cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Mars 2020) et document explicatif OMEDIT IDF

- **Leucémie lymphoïde chronique**, chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur en traitement **associant ibrutinib** et bendamustine (AMM miroir d'Imbruvica®).

AMM européenne	■ Imbruvica® : 25/08/2016
Avis de la transparence	■ Imbruvica® : <u>13/09/2017</u> : Pas de demande d'inscription par le laboratoire
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :

Etude CLL3001 (Chanan-Khan et al. 2016) : Phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle évaluant l'association ibrutinib+ bendamustine+ rituximab (IBR, n=289) vs placebo + bendamustine + rituximab (BR, n=289) chez des patients précédemment traités pour une LLC. Après un suivi médian de 17 mois, la survie sans progression (critère principal) était significativement plus élevée dans le groupe IBR (médiane non atteinte) que dans le groupe BR (13,3 mois) : HR 0,20 (IC_{95%} : 0,15-0,28). Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale : HR 0,63 (IC_{95%} : 0,39-1,02).

- **Lymphome folliculaire, association obinutuzumab** et bendamustine en traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien par **obinutuzumab** chez les patients **non répondeurs ou en progression** pendant ou dans les 6 mois après un traitement incluant rituximab (AMM miroir Gazyvaro®).

AMM européenne	■ Gazyvaro® : 13/06/2016
Avis de la transparence	■ Gazyvaro® : <u>08/03/2017</u>
Agrément aux collectivités	■ Gazyvaro® : <u>01/02/2018</u>
Liste en sus	■ Gazyvaro® : <u>01/02/2018</u>

Avis Gazyvaro® : **SMR important, ASMR V** dans la stratégie de prise en charge de ces patients, compte tenu du gain observé sur la survie sans progression en faveur de Gazyvaro® en traitement d'induction, en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro® par rapport à une induction par bendamustine seule ; des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette

étude à la pratique française ; des réserves sur le bien-fondé du choix du schéma de l'étude GADOLIN (sans association au rituximab, sans traitement d'entretien), ce qui a pu favoriser le groupe Gazyvaro[®].

Pertinence scientifique :

► Phase III (Sehn et al. 2016), multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué la bendamustine (G ; n=202) vs bendamustine + obinutuzumab (G+B ; n=194) chez des patients atteints de LNH_i en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant rituximab. Une réduction statistiquement significative de 45% du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans le groupe G+B. Cette réduction du risque est plus marquée dans le sous-groupe prépondérant de patients ayant un LF (différence non significative dans la population de patients atteints de LNH_i autre que folliculaire).

- **Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)** en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes **non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques**, association polatuzumab, bendamustine et au rituximab (AMM miroir Polivy[®])

AMM européenne

■ Polivy[®] : 20/01/2020

Une ATUc a par ailleurs été octroyée par l'ANSM (début : 20/01/2020 ; fin : 17/07/2020). En l'absence de remboursement, pas de prise en charge de Polivy[®] dans le cadre du dispositif post-ATU. La continuité des 6 cycles de traitement de Polivy[®] initiés au cours de l'ATUc sera assurée dans le cadre de l'ATU pour tous les patients inclus au 17 juillet 2020.

Avis de la transparence

■ Avis HAS Polivy[®] : 10/06/2020

Agrément aux collectivités

■ NON

Liste en sus

■ NON

Avis HAS Polivy[®] : **SMR insuffisant** au regard des alternatives et dans l'attente d'éventuelles données issues du futur développement clinique.

Place dans la stratégie thérapeutique : compte tenu :

- de la faiblesse méthodologique des données cliniques issues d'une étude de phase I/II multi-cohorte comportant une phase randomisée exploratoire (sans hypothèse de supériorité ou de non-infériorité), réalisée avec une formulation liquide de polatuzumab vedotin (n'ayant pas l'AMM) et chez un nombre limité de patients hétérogènes en termes de ligne antérieure de traitement (min : 1 ; max : 7) ;
- du manque de pertinence clinique du comparateur choisi pour cette phase randomisée (rituximab + bendamustine - BR) peu utilisé en France ;
- de la faible pertinence clinique du critère de jugement principal choisi (à savoir le % de réponses complètes évaluées par TEP-TDM, 6 à 8 semaines après le J1 du cycle 6 ou lors de l'administration de la dernière dose du traitement) dans cette situation clinique où des données de survie globale et de qualité de vie auraient été plus adaptées ;
- de l'incertitude sur ce % de réponses complètes estimé à 40% chez les patients traités par polatuzumab Vedotin + BR versus 17,5% chez les patients traités par BR, compte tenu des déséquilibres observés entre ces deux groupes pouvant favoriser le groupe polatuzumab vedotin + BR (notamment sur les motifs d'inéligibilité à la greffe et les facteurs pronostiques de la maladie) ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un gain en survie globale par rapport à BR ;
- de l'absence de données de qualité de vie collectées, ce qui est regrettable car certains EI du polatuzumab vedotin pourraient l'impacter (notamment les neuropathies périphériques) ;
- des incertitudes avec la forme lyophilisée ayant l'AMM dans la mesure où les données sont très limitées avec cette formulation (cohorte non comparative de 42 patients avec des résultats d'efficacité qui semblent inférieurs à ceux observés dans la phase randomisée avec la formulation liquide) ;
- et des comparaisons indirectes (MAIC) déposées par le laboratoire ne permettant pas de quantifier l'apport de polatuzumab vedotin versus les traitements de référence (polychimiothérapies de type R-GemOX ou CART-cells).

Pertinence scientifique :

Etude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert ([GO29365](#) ; (Sehn et al. 2020)) menée chez 80 patients présentant un LDGCB précédemment traité.

- **Lymphome diffus à grandes cellules B** en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association à la bendamustine et au rituximab (AMM miroir Polivy® - pour mémoire)

Indication ayant fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une ATUc, du dispositif post-ATU et d'un accès précoce. Fin de PEC au titre de l'accès précoce en août 2021 (cf. [JO du 04/08/21](#)).

AMM européenne	■ 16/01/2020
Avis de la transparence	■ 10/06/2020
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

SMR insuffisant.

- **Leucémie lymphoïde chronique** chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine, traitement associant **ofatumumab** et bendamustine (AMM miroir Arzerra® - pour mémoire)

AMM européenne ■ Arzerra® : 30/06/2014, AMM abrogée le 28/02/2019.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ÉTÉ RÉALISÉ

⚠ Une augmentation de la mortalité a été observée au cours d'études cliniques utilisant la bendamustine **en association non-approuvée ou dans des indications non approuvées** (voir note ANSM du 14/04/17)

- Lymphome non hodgkinien indolent en 1^{ère} ligne ou en rechute, **en association au rituximab**

Pertinence scientifique :

► Information ANSM 04/2017 : La bendamustine a été associée à une **augmentation de la mortalité** et un **profil de sécurité défavorable** lorsqu'elle était utilisée en association au rituximab comparativement à une chimiothérapie standard comportant du R-CHOP ou R-CVP.

► Avis HAS- CT LEVACT 29/06/2016 : « **Le traitement de choix des lymphomes folliculaires repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP** (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) »

RBU K hémato (07/2011) :

► Les résultats d'une phase III randomisée comparant l'association bendamustine/rituximab à l'association rituximab/CHOP ont été présentés dans un abstract lors de l'ASH 2009. **Le taux de réponse globale n'est pas significativement amélioré pour le bras bendamustine/rituximab.** On observe une réponse complète significativement supérieure 40.1% versus 30.8%, respectivement. La médiane de survie sans progression et la médiane de survie sans évènement sont également significativement améliorées. Enfin les toxicités hématologiques et non hématologiques sont inférieures dans le bras bendamustine/rituximab.

Dans une étude de phase II, chez des patients en rechute, l'association bendamustine/rituximab apporte une réponse complète de 41%. *Rummel ASH 2009, Robinson 2008, Dewilde S 2014.*

Références bibliographiques

Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, et al. 2016. "Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study." *The Lancet. Oncology* 17 (2): 200–211. doi:10.1016/S1470-2045(15)00465-9.

Dewilde S, Woods B, Castaigne JG, Parker C, Dunlop W. Bendamustine-rituximab: a cost-utility analysis in first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma in England and Wales. *J Med Econ.* 2014 Feb;17(2):111-24.

Fischer K, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a multicenter phase II trial of the German CLL study group. ASH 2008, abstract 330.

Knauf WU, Lissichkov T. et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009, 27:4378-4384.

Kahl B., Bartlett N. et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cancer 2010 ; 116 :106-14.

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: 205-212.

Robinson K, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-79.

Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphoma, Germany). ASH 2009, abstract 405.

Sehn, Laurie H., Neil Chua, Jiri Mayer, Gregg Dueck, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Nathan Fowler, et al. 2016. "Obinutuzumab plus Bendamustine versus Bendamustine Monotherapy in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (GADOLIN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 17 (8):1081–93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3).