



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

**17 septembre 2008**

**MABCAMPATH 30mg/ml, solution à diluer pour perfusion**  
**B/3 flacons (CIP : 565 837.1)**

**BAYER SANTE – Division Bayer Schering Pharma**

Alemtuzumab

Liste I

Médicament à prescription restreinte :

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.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Code ATC : L01XC04

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 6 juillet 2001 (procédure centralisée)

19 décembre 2007 : extension d'indication (procédure centralisée)

Spécialité inscrite sur la liste Collectivités

Motif de la demande : modification du libellé de l'indication permettant l'utilisation en traitement de première ligne dans la leucémie lymphoïde chronique à cellules B.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Alemtuzumab\*

\*anticorps monoclonal anti-IgG1 kappa humanisé.

### 1.2. Indication

Rappel du libellé précédent :

« MabCampath est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients qui ont été exposés à des alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au phosphate de fludarabine, ou chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée seulement (moins de 6 mois) ».

Extension de l'indication (nouveau libellé)

« MabCampath est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. »

### 1.3. Posologie

« MabCampath doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin familiarisé avec l'usage des traitements anticancéreux.

La solution de MabCampath doit être préparée conformément aux instructions fournies. Toutes les doses doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures environ.

Les patients doivent recevoir une prémédication par des stéroïdes oraux ou intraveineux, un antihistaminique approprié et un analgésique, 30-60 minutes avant chaque perfusion de MabCampath pendant la phase d'augmentation progressive de dose et par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué.

Il convient d'administrer systématiquement à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux, pendant et après le traitement.

Durant la première semaine de traitement, MabCampath doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en presumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux, sur une période de 12 semaines au maximum.

Chez la plupart des patients, l'augmentation par escalade de dose, jusqu'à 30 mg peut être effectuée en 3-7 jours. Toutefois, si des réactions indésirables aiguës, de type modérées à sévères dues à la libération de cytokines (hypotension, sensations de froid, fièvre, essoufflement, frissons, éruptions cutanées transitoires et bronchospasme) se développent aux doses de 3 mg ou 10 mg, l'administration de ces doses doit être répétée quotidiennement jusqu'à ce que la tolérance soit satisfaisante avant de tenter d'augmenter davantage la dose.

La durée médiane du traitement était de 11,7 semaines pour les patients en première ligne et 8,0 semaines chez les patients précédemment traités.

Le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé dès que tous les critères cliniques et tous les paramètres de laboratoire qui définissent une réponse complète ont été atteints. Si une amélioration est décelée (c.-à-d. si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique est mise en évidence chez le patient) suivie par un plateau sans effet favorable additionnel pendant 4 semaines ou plus, le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé. Le traitement doit être interrompu si des signes évocateurs d'une progression de l'état pathologique sont identifiés.

Si une infection grave ou des effets toxiques hématologiques sérieux se développent, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à ce que l'événement soit résolu. Il est recommandé d'interrompre MabCampath chez les patients dont la numération plaquettaire est < 25 000/ $\mu$ l ou lorsque le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue en dessous de 250/ $\mu$ l. Il est possible de le réintroduire une fois l'infection ou l'effet toxique dissipé. Le traitement par MabCampath doit être définitivement arrêté si une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune apparaît. Le tableau ci-dessous résume la procédure qu'il est recommandé d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement:

| <b>Effet toxique hématologique</b><br>(plaquettes < 25 000/μl et/ou TAPN < 250/μl)  | <b>Réintroduction de MabCampath</b>   |
|---|---|
| Première survenue   | Après résolution, reprendre à 30 mg*  |
| Seconde survenue  | Après résolution, reprendre à 10 mg*  |
| Troisième survenue  | Arrêt permanent   |
| Pour une baisse du TAPN et/ou un taux de plaquettes ≤ 50% de la valeur initiale chez les patients commençant le traitement avec une valeur initiale de TAPN ≤ 500/μl et/ou un taux de départ des plaquettes ≤ 25.000/μl | Suspendre le traitement par MabCampath. Quand le TAPN et/ou le taux de plaquettes revient à (aux) valeur(s) de départ, reprendre le traitement par MabCampath*. |

\*Si le traitement a été suspendu pendant plus de 7 jours, MabCampath doit être réintroduit en appliquant une escalade de dose.

Aucune modification de dose n'est recommandée en cas de lymphopénie sévère étant donné le mécanisme d'action de MabCampath.

Enfants et adolescents (âgés de moins de 17 ans) :

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients (cf. rubrique 4.4). MabCampath n'est pas recommandé chez les patients d'âge pédiatrique.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) :

Les recommandations posologiques sont les mêmes que celles figurant ci-dessus pour l'adulte. Une surveillance étroite des patients s'impose.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients ».

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2008

#### L01XC04

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| L       | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| L01     | Agents antinéoplasiques               |
| L01X    | Autres antinéoplasiques               |
| L01XC   | Anticorps monoclonaux                 |
| L01XC04 | Alemtuzumab                           |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun autre anticorps monoclonal n'est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments antinéoplasiques indiqués dans le traitement de la LLC-B et pouvant être prescrits en première intention. Ces traitements sont, d'après les recommandations de l'European Society for Medical Oncology 2008<sup>1</sup> :

- FLUDARA (fludarabine), en monothérapie ou en association à l'ENDOXAN (cyclophosphamide)
- CHLORAMINOPHENE (chlorambuci)

<sup>1</sup> Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M: Chronic lymphocytic leukemia : ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 19, may 2008

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé une étude de phase III (CAM307), comparant l'efficacité de l'alemtuzumab (MabCampath) à celle du chlorambucil (Chloraminophène) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Cette étude avait été demandée par le CHMP lors de l'octroi de la mise sur le marché de MabCampath en 2001.

##### 3.1.1 Méthode

- Schéma de l'étude : étude randomisée, ouverte,
- Critère de jugement principal : durée de survie sans progression, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la première documentation de la progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause. Une revue de la réponse a été effectuée en aveugle par un panel d'experts indépendant (Independent Response Review Panel : IRPP),
- Critères de jugement secondaires
  - Survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
  - Taux de réponse complète et taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle) évaluées selon les critères définis par le National Cancer Institute Working Group (NICWG – 1996)<sup>2</sup>,
  - Durée de la réponse (évaluée par le panel d'experts à partir de la date de la meilleure réponse au traitement),
  - Délai d'échec du traitement, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès, quelle qu'en soit la cause, ou d'arrêt prématuré du traitement en raison d'effets indésirables.
  - délai de recours à une alternative thérapeutique,
- Méthode statistique
  - La différence entre traitements pour la durée de survie sans progression a été évaluée par le test du log-rank, stratifié sur le stade de Rai (I-II ou III-IV). Les analyses ont été faites en intention de traiter.
  - Le nombre de sujets nécessaires calculé pour mettre en évidence une différence de 50% entre les traitements pour la durée de survie sans progression, avec une puissance de 80% et un risque  $\alpha$  de 5%, était de 142 par groupe.

---

**2 Réponse complète** : pas de maladie détectable [à l'examen clinique et au scanner : absence de lymphadénopathies et d'hépatomégalie ou splénomégalie ; absence de symptômes B ; CBC normal (plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup> / l ; leucocytes polynucléaires > 1,5 x 10<sup>9</sup> / l ; Hb > 11,0 g/dl (non transfusé)]

**Réponse partielle** : diminution de 50% ou plus du taux de lymphocytes par rapport à la visite de sélection ; diminution de 50% ou plus des lymphadénopathies et de la taille du foie et de la rate (si hépatomégalie ou splénomégalie au screening) ; et au moins l'un des paramètres suivants (plaquettes > 10 x 10<sup>9</sup> / l ou 50% d'amélioration par rapport au screening ; leucocytes polynucléaires > 1,5 x 10<sup>9</sup> / l ou 50% d'amélioration par rapport au screening ; Hb > 11,0 g / dl (non transfusé) ou 50% d'amélioration par rapport au screening)

**Progression de la maladie** : augmentation de 50% ou plus du produit d'au moins 2 lymphadénopathies ou apparition de nouvelles adénopathies ; augmentation de 50% ou plus de la taille du foie ou de la rate ou apparition à l'examen clinique d'une hépatomégalie ou splénomégalie ; augmentation de 50% ou plus du taux de lymphocytes circulants à au moins 5.10<sup>9</sup> /L ; transformation de la maladie (syndrome de Richter ou leucémie prolymphocytaire avec plus de 55% de prolymphocytes).

- Critères d'inclusion
  - Patients non préalablement traités, ayant une LLC de stade I à IV selon la classification de Rai<sup>3</sup>, en progression et nécessitant un traitement,
  - Diagnostic de LLC à cellules B confirmé histologiquement avec marqueurs CD5, CD19 ou CD23.
- Traitement
  - L'alemtuzumab était administré par voie IV. La dose initiale était de 3 mg, augmentée ensuite à 10 mg puis 30 mg en fonction de la tolérance au traitement. Celui-ci était ensuite poursuivi à une posologie de 30 mg 3 fois par semaine. La durée totale du traitement était de 12 semaines, période d'augmentation des doses incluse. Le traitement devait être arrêté en cas d'absence de signes de LLC aux analyses sanguines et de moelle osseuse en cytométrie de flux, en l'absence d'amélioration après 4 à 8 semaines de traitement ou en cas d'interruption du traitement de plus de 4 semaines pour intolérance.  
Traitements associés : les patients recevaient une prémédication par de la diphénhydramine et du paracétamol, au moins avant la première injection et avant chaque augmentation de dose. Si la prévention des effets secondaires était insuffisante, la mépéridine ou l'hydrocortisone IV pouvaient être utilisés. Les patients devaient aussi recevoir un traitement prophylactique anti-infectieux : triméthoprime/sulfaméthoxazole et famciclovir pendant le traitement et au moins pendant les 2 mois suivant la dernière dose.
  - Le chlorambucil était administré par voie orale, à la dose de 40mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, une fois tous les 28 jours. Le traitement était répété jusqu'à 12 cycles au maximum. Le traitement était interrompu en cas de rémission complète ou de réponse atteignant un plateau (stabilité sur 2 mois)
  - Dans les 2 groupes, le traitement devait être interrompu en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.
- Suivi des patients
 

Les patients devaient être suivis chaque mois jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie, d'un changement de traitement de la LLC, ou pendant les 18 mois suivant l'administration de la première dose de traitement. Le suivi était effectué tous les 3 mois en cas d'absence de progression à 18 mois (jusqu'à progression ou nécessité d'un changement de traitement de la LLC) et pour les patients ayant une progression pendant l'étude. Tous les patients randomisés devaient être suivis à long terme pour évaluation de la durée de survie.
- Déroulement de l'étude :
  - Inclusions : décembre 2001 à juillet 2004
  - Dernière administration du traitement : mai 2005
  - Arrêt du recueil des données : juin 2006

---

**3 Stade 0** : lymphocytose sanguine et médullaire isolée ; **stade I** : lymphocytose + adénopathies ; **stade II** : lymphocytose + splénomégalie et/ou hépatomégalie ; **stade III** : lymphocytose + anémie ; **stade IV** : lymphocytose + thrombopénie. Rai et al, Blood 1975, 46 :219-34

### 3.1.2 Résultats

- Caractéristiques des patients à l'inclusion.

**Tableau 1** : Caractéristiques à l'inclusion

|                                     | <b>Alemtuzumab (n=149)</b> | <b>Chlorambucil (n=148)</b> |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Genre</b>                        |                            |                             |
| Masculin                            | 106 (71,1%)                | 107 (72,3%)                 |
| Féminin                             | 43 (28,9%)                 | 41 (27,7%)                  |
| <b>Répartition par groupe d'âge</b> |                            |                             |
| < 65                                | 96 (64,4%)                 | 96 (64,9%)                  |
| ≥ 65                                | 53 (35,6%)                 | 52 (35,1%)                  |
| <b>Age (ans)</b>                    |                            |                             |
| Moyenne (écart type) [extrêmes]     | 59,8 (9,92) [35, 86]       | 59,2 (10,70) [36, 83]       |
| <b>Stade Rai (panel d'experts)</b>  |                            |                             |
| 0                                   | 4 (2,7%)                   | 1 (0,7%)                    |
| I                                   | 50 (33,6%)                 | 54 (36,5%)                  |
| II                                  | 43 (28,9%)                 | 42 (28,4%)                  |
| III                                 | 24 (16,1%)                 | 25 (16,9%)                  |
| IV                                  | 26 (17,4%)                 | 24 (16,2%)                  |
| Manquant                            | 2 (1,3%)                   | 2 (1,4%)                    |

- Critère de jugement principal : survie sans progression (analyse en ITT)

Quinze patients ont été censurés à J1, dont 9 patients évalués comme des stades 0 ou dont le diagnostic de LLC à cellules B n'avait pas été confirmé par le panel d'experts. Au total 193 progressions de la maladie ou décès ont été identifiés, dont 2 chez des patients de stade 0 ou dont le diagnostic de LLC à cellules B n'avait pas été confirmé par le panel d'experts. L'analyse de la survie sans progression a été basée sur l'évaluation de l'éligibilité faite par le panel d'experts (stade Rai et diagnostic de LLC-B) ; elle a donc utilisé les 191 événements identifiés chez les patients de stades I-IV.

**Tableau 2** : Survie sans progression

|   | <b>Alemtuzumab (n=149)</b>                      | <b>Chlorambucil (n=148)</b>       |
|---|---|-----------------------------------|
| Nombre d'événements (progression ou décès)                    | 82  | 109                               |
| Survie médiane* sans progression, en mois (IC 95%) [extrêmes] | 14,6 (12,3 ; 21,7)<br>[0,6 ; 25,1]              | 11,7 (9,9 ; 13,2)<br>[0,3 ; 27,9] |
| % de données censurées  | 45  | 26,4                              |
| Significativité†  | p = 0,0002‡ ; p = 0,0001§                       |                                   |
| Hazard Ratio (IC 95%)   | 0,58 (0,435 ; 0,775) ‡ ; 0,58 (0,431 ; 0,768) § |                                   |

\* : méthode de Kaplan-Meier ; IC : intervalle de confiance ; † : la comparaison entre les traitements a été réalisée avec le test log-rank, les stades manquants ont été pris en compte ; ‡ : non stratifié ; § : stratifié sur le stade Rai ; || : hazard ratio calculé selon le modèle de Cox stratifié ou non selon le stade de Rai, les stades manquants (tableau 1) ont été pris en compte;

- Critères de jugement secondaires (analyses en ITT)
  - Survie globale  
Il n'a pas été observé de différence significative entre groupes pour la durée de survie globale ; 24 décès ont été observés dans chaque groupe avec 83,9% de données censurées sous Mabcampath et 83,8% sous chlorambucil.

- Taux de réponse complète et taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle évaluées par le panel d'experts) (tableau 3)

**Tableau 3 : Taux de réponse**

| Réponse                  | Alemtuzumab (n=149)        | Chlorambucil (n=148)       |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Complète* n (%) (IC 95%) | 36 (24,2%) (17,5%, 31,8%)  | 3 (2,0%) (0,4% ; 5,8%)     |
| Partielle n † (%)        | 88 (59,1%)                 | 79 (53,4%)                 |
| Globale n (%)‡ (IC 95%)  | 124 (83,2%) (76,2%, 88,8%) | 82 (55,4%) (47,0% ; 63,6%) |

\*p<0,0001 test exact de Fisher; † : NS ; ‡ p<0,0001 test du Chi<sup>2</sup>

Les taux de réponse complète et de réponse globale ont été significativement plus élevés dans le groupe traité par alemtuzumab.

- Durée de la réponse globale (réponse complète + réponse partielle évaluées par le panel d'experts) (tableau 4)

**Tableau 4 : Réponse globale**

|   | Alemtuzumab (n=149)                | Chlorambucil (n=148)               |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Nombre de réponses globales n               | 124                                | 82                                 |
| Durée médiane*, en mois (IC 95%) [extrêmes] | 16,2 (11,5 ; 23,0)<br>[0,7 ; 23,7] | 12,7 (10,2 ; 14,3)<br>[3,7 ; 48,9] |
| % de données censurées†                     | 46,0                               | 34,1                               |

\* : méthode de Kaplan-Meier ; † : les données de 7 patients non confirmés de stade Rai I-IV par le panel d'experts (2 réponses complètes et 5 réponses partielles) ont été censurées à J1

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

- délai d'échec du traitement (tableau 5)

**Tableau 5 : Echec du traitement**

|   | Alemtuzumab (n=149)                             | Chlorambucil (n=148)              |
|---|---|-----------------------------------|
| Nombre d'échecs du traitement               | 96  | 115                               |
| Durée médiane*, en mois (IC 95%) [extrêmes] | 9,8 (7,8 ; 13,4)<br>[0,3 ; 22,3]                | 11,3 (9,3 ; 12,9)<br>[0,2 ; 27,9] |
| % de données censurées                      | 35,6  | 22,3                              |
| Hazard Ratio (IC 95%)†                      | 0,82 (0,625 ; 1,079) ‡ ; 0,82 (0,624 ; 1,077) § |                                   |

\*: méthode de Kaplan-Meier ; † : Hazard Ratio calculé selon le modèle de Cox, stades non renseignés inclus ; ‡ : non stratifié ; § : stratifié sur le stade Rai.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

- délai de recours à une alternative thérapeutique

**Tableau 6 : Recours à une alternative thérapeutique**

|   | Alemtuzumab (n=149)                       | Chlorambucil (n=148)               |
|---|---|------------------------------------|
| Recours à une alternative n (%)           | 59 (39,6%)                                | 86 (58,1%)                         |
| Durée médiane* † (IC 95%) [extrêmes] mois | 23,3 (20,7 ; 31,0)<br>[0,6 ; 31,0]        | 14,7 (12,6 ; 16,8)<br>[0,4 ; 29,9] |
| Significativité                           | p=0,002 † ; p=0,001‡                      |                                    |
| % de données censurées§                   | 56,4                                      | 37,2                               |
| Hazard Ratio (IC 95%)                     | 0,55 (0,398 ; 0,753; 0,54 (0,391 ; 0,742) |                                    |

\*: méthode de Kaplan-Meier ; † : la comparaison entre les traitements a été réalisée avec le test log-rank, non stratifié ; ‡, stratifié sur le stade Rai ; § : les données de 9 patients non confirmés de stade Rai I-IV par le panel d'experts ont été censurées à J1 ; || : Hazard Ratio calculé selon le modèle de Cox, stades non renseignés inclus.

Le délai médian de recours à une alternative thérapeutique a été statistiquement plus long dans le groupe traité par alemtuzumab.

Au total :

Cette étude a montré une différence significative en faveur de l'alemtuzumab pour le critère de jugement principal : la durée médiane de survie sans progression (14,6 versus 11,7 mois).

Pour les critères de jugements secondaires, il a été observé une différence significative en faveur de l'alemtuzumab pour les taux de réponse complète (36% versus 3%), de réponse globale (83,2% versus 55,4%) et le délai médian de recours à une alternative thérapeutiques (23,3 mois versus 14,7 mois). L'étude n'a pas montré de différence significative entre les groupes pour la durée de survie globale, la durée de réponse globale (réponse complète +réponse partielle) et le délai d'échec du traitement.

### 3.2. Tolérance

#### 3.2.1 Exposition

L'analyse de la tolérance a porté sur les patients ayant reçu au moins une fois un des traitements étudiés, soit 147 dans chaque groupe.

- Dans le groupe traité par alemtuzumab, la répartition des doses administrées a été la suivante :

**Tableau 7 : Alemtuzumab, doses administrées :**

| Doses administrées                             | Nombre de patients (%) |
|--|------------------------|
| Patients n'ayant pas atteint le dosage à 30 mg | 4/147 (2,7%)           |
| Patients ayant reçu 1 à 9 doses de 30 mg       | 14/147 (9,5%)          |
| 10 à 20 doses                                  | 24/147 (16,3%)         |
| 21-30 doses                                    | 30/147 (20,4%)         |
| >30 doses                                      | 75/147 (51%)           |

La dose cumulée médiane a été de 956 mg et la durée médiane de traitement de 11,7 semaines.

- Dans le groupe traité par chlorambucil, la répartition des cycles administrés a été la suivante :

**Tableau 8 : Chlorambucil, cycles administrés,**

| Nombre de cycles | Nombre de patients (%) |
|------------------|------------------------|
| 1                | 5/147 (3,4%)           |
| 2                | 13/147 (8,8%)          |
| 3                | 20/147 (13,6%)         |
| 4                | 10/147 (6,8%)          |
| 5                | 12/147 (8,2%)          |
| 6                | 5/147 (3,4%)           |
| 7                | 12/147 (8,2%)          |
| 8                | 9/147 (6,1%)           |
| 10               | 10/147 (6,8%)          |
| 11               | 8/147 (5,4%)           |
| 12               | 43/147 (29,3%)         |

La dose cumulée médiane a été de 515 mg et le nombre médian de cycles administrés de 7.

### 3.2.2 Effets indésirables

- Tous les événements indésirables devaient être recueillis pendant la durée du traitement et le mois suivant. Les événements indésirables non résolus, graves, les infections et les effets indésirables considérés comme liés au traitement devaient être recueillis aussi pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

- Les effets indésirables les plus fréquents considérés comme consécutifs au traitement (tableau 9) ont été, dans le groupe traité par alemtuzumab : fièvre, virémie ou infection à CMV, frissons, urticaire, hypotension et éruptions ; dans le groupe traité par chlorambucil : nausées et vomissements.

A l'exception des infections à cytomégalovirus, le taux d'infections a été similaire dans les 2 groupes (45,6% dans le groupe alemtuzumab et 50,3% dans le groupe chlorambucil). Il est à noter que la recherche de CMV par PCR, prévue par le protocole, était hebdomadaire sous alemtuzumab et mensuelle sous chlorambucil, ce qui a pu contribuer à une détection plus fréquente de virémie dans le groupe traité par alemtuzumab.

Certains effets indésirables sous alemtuzumab ont été associés aux perfusions : fièvre, frissons, urticaire, hypotension, nausées, éruptions cutanées, dyspnée, vomissements, diarrhée et bronchospasme. Ces effets indésirables ont été plus fréquents lors des premières administrations.

**Tableau 9 : Effets indésirables, d'une fréquence > 5%, notés pendant l'étude**

|                               | <b>Alemtuzumab (n=147)</b> | <b>Chlorambucil (n=147)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Termes préférés MedDRA</b> | <b>n (%)</b>               | <b>n (%)</b>                |
| Fièvre                        | 94 (63,9%)                 | 5 (3,4%)                    |
| Virémie à cytomégalovirus     | 79 (53,7%)                 | 10 (6,8%)                   |
| Frissons                      | 74 (50,3%)                 | -                           |
| Urticaire                     | 22 (15,0%)                 | 1 (0,7%)                    |
| Hypotension                   | 21 (14,3%)                 | -                           |
| Nausée                        | 19 (12,9%)                 | 51 (34,7%)                  |
| Infection à cytomégalovirus   | 19 (12,9%)                 | -                           |
| Rash/éruption                 | 18 (12,2%)                 | 1 (0,7%)                    |
| Neutropénie                   | 13 (8,8%)                  | 2 (1,4%)                    |
| hypertension                  | 12 (8,2%)                  | -                           |
| Tachycardie                   | 12 (8,2%)                  | -                           |
| Vomissements                  | 10 (6,8%)                  | 27 (18,4%)                  |
| Maux de tête                  | 11 (7,5%)                  | 5 (3,4%)                    |
| Dyspnée                       | 10 (6,8%)                  | -                           |
| Fatigue                       | 9 (6,1%)                   | 7 (4,8%)                    |
| Thrombocytopénie              | 8 (5,4%)                   | 7 (4,8%)                    |

- Une toxicité hématologique a été constatée dans les 2 groupes de traitement. La fréquence d'une neutropénie a été plus élevée dans le groupe traité par alemtuzumab. La fréquence d'une thrombocytopénie et d'une anémie a été similaire dans les 2 groupes (tableau 10).

**Tableau 10 : Effets indésirables de grade >3 et d'une fréquence ≥ 3%, notés pendant l'étude**

|                               | <b>Alemtuzumab (n=147)</b> | <b>Chlorambucil (n=147)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Termes préférés MedDRA</b> | <b>n (%)</b>               | <b>n (%)</b>                |
| Fièvre                        | 12 (8,2%)                  | -                           |
| Neutropénie                   | 11 (7,5%)                  | 2 (1,4%)                    |
| Thrombocytopénie              | 8 (5,4%)                   | 6 (4,1%)                    |
| Infection à cytomégalovirus   | 6 (4,1%)                   | -                           |
| Virémie à cytomégalovirus     | 6 (4,1%)                   | -                           |
| Frissons                      | 5 (3,4%)                   | -                           |
| anémie                        | 3 (2%)                     | 5 (3,4%)                    |

- Les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe traité par alemtuzumab (tableau 11).

Pour les effets indésirables graves, seules les virémies et infections à CMV ont été plus fréquentes dans le groupe traité par alemtuzumab (tableau 12).

**Tableau 11 : Evénements indésirables graves d'une fréquence ≥ 3%, notés pendant l'étude\***

|                               | <b>Alemtuzumab (n=147)</b> | <b>Chlorambucil (n=147)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Termes préférés MedDRA</b> | <b>n (%)</b>               | <b>n (%)</b>                |
| Virémie à cytomégalovirus     | 16 (10,9%)                 | -                           |
| Pneumonie                     | 10 (6,8%)                  | 5 (3,4%)                    |
| Infection à cytomégalovirus   | 8 (5,4%)                   | -                           |
| Fièvre                        | 8 (5,4%)                   | 2 (1,4%)                    |

\*Ces événements étaient de grade 1 à 3

**Tableau 12 : Effets indésirables graves d'une fréquence ≥ 3%, notés pendant l'étude\***

|                               | <b>Alemtuzumab (n=147)</b> | <b>Chlorambucil (n=147)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Termes préférés MedDRA</b> | <b>n (%)</b>               | <b>n (%)</b>                |
| Virémie à cytomégalovirus     | 16 (10,9%)                 | -                           |
| Infection à cytomégalovirus   | 8 (5,4%)                   | -                           |

\*Ces événements étaient de grade 1 à 3

- Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'un événement indésirable pour 33 patients dans le groupe alemtuzumab et 17 dans le groupe chlorambucil.

- Quarante huit décès ont été enregistrés pendant l'étude : 24 dans le groupe traité par alemtuzumab et 24 dans le groupe traité par chlorambucil. Un seul décès dans le groupe traité par chlorambucil a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

### 3.2.3 Tolérance de l'alemtuzumab chez des patients précédemment traités

- L'AMM de MabCampath distingue les effets indésirables constatés chez les patients de 1<sup>ère</sup> ligne (cf ci-dessus) et chez les patients préalablement traités, pour lesquels elle mentionne :

- Des infections de grade 3 ou 4 très fréquentes
- Des hémorragies sévères fréquentes

- Par ailleurs, l'alemtuzumab a fait l'objet d'une « lettre aux prescripteurs » de l'AFSSAPS en février 2008 signalant 6 cas de décès d'origine infectieuse survenus lors d'une étude clinique effectuée chez des patients atteints de LLC-B et traités par alemtuzumab en consolidation après obtention d'une rémission par chimiothérapie associant fludarabine et rituximab. Cette lettre précisait qu'il s'agissait d'un mode de traitement hors AMM, ne devant donc pas être utilisé en dehors d'une étude clinique.

Au total :

Chez les patients traités en première ligne, les effets indésirables ont été globalement plus fréquents dans le groupe traité par alemtuzumab. Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'un événement indésirable chez 33 patients dans le groupe alemtuzumab et 17 patients dans le groupe chlorambucil. Le nombre de décès a été le même dans les 2 groupes.

D'autre part, l'AMM de MabCampath mentionne des effets indésirables constatés chez des patients préalablement traités : infections de grade 3 ou 4 très fréquentes et hémorragies sévères fréquentes.

### 3.3. Conclusion

- Une étude de phase III (CAM307), a comparé l'efficacité de l'alemtuzumab (MabCampath) à celle du chlorambucil (Chloraminophène) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Cette étude avait été demandée par le CHMP lors de l'octroi de la mise sur le marché de MabCampath en 2001.

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte. Le critère de jugement principal était la durée médiane de survie sans progression (délai entre la date de randomisation et la date de la première documentation de la progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause). Cette étude a montré une différence significative en faveur de l'alemtuzumab (14,6 mois versus 11,7 mois) pour ce critère.

Parmi les critères secondaires de jugement, il a été observé une différence significative en faveur de l'alemtuzumab pour les taux de réponse complète (36% versus 3%), de réponse globale (réponse complète +réponse partielle) (83,2% versus 55,4%) et le délai médian de recours à une alternative thérapeutiques (23,3 mois versus 14,7 mois). Pour les autres critères secondaires de jugement, l'étude n'a pas montré de différence entre les groupes : la durée de réponse globale, le délai d'échec du traitement et la durée de survie globale (il est précisé dans l'EPAR de MabCampath que la démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale n'est pas demandée pour la LLC du fait qu'un tel bénéfice n'a jusqu'à présent été démontré pour aucun traitement ou combinaison de traitements dans cette indication).

Les effets indésirables ont été globalement plus fréquents dans le groupe traité par alemtuzumab, notamment les effets indésirables liés aux perfusions, surtout lors des premières administrations : fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée. Les autres effets indésirables plus fréquents dans le groupe traité par alemtuzumab ont été les infections et virémies à cytomégalovirus, la neutropénie, l'hypertension et la tachycardie. Deux effets indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe alemtuzumab : les infections et virémies à cytomégalovirus.

Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe traité par chlorambucil ont été les nausées et les vomissements.

Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'un événement indésirable chez 33 patients dans le groupe alemtuzumab et 17 patients dans le groupe chlorambucil.

Le nombre de décès a été le même dans les 2 groupes.

L'AMM de MabCampath mentionne en outre des effets indésirables chez des patients préalablement traités : infections de grade 3 ou 4 très fréquentes et hémorragies sévères fréquentes

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

- Gravité de la pathologie  
La leucémie lymphoïde chronique engage le pronostic vital. La médiane de survie va de 1,5 à plus de 10 ans en fonction du stade de découverte. C'est une maladie atteignant surtout des sujets de plus de 55 ans<sup>4</sup>.
- La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

4 Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M: Chronic lymphocytic leukemia : ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 19, may 2008

- Intérêt de santé publique : les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré.  
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 n'est pas attendu de l'alemtuzumab un impact sur la mortalité. Un impact théorique pourrait être attendu sur la morbidité, mais compte tenu du faible nombre de patients concernés, de la fréquence des effets indésirables et de l'absence de données de qualité de vie, l'existence d'un impact populationnel en vie réelle ne paraît pas assurée.  
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Mabcampath.
- Place dans la stratégie thérapeutique : cette spécialité est un médicament de première ou de seconde intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques
- Le service médical rendu par cette spécialité est important

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de la quantité d'effet observé,
- de la différence entre les deux groupes pour le pourcentage de données censurées et du fait que l'étude n'a pas inclus spécifiquement des patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée, ce qui rend difficile l'interprétation de l'effet du traitement,

MABCAMPATH présente une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge en première ligne de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B dans les cas pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

### Rappel

L'avis de la Commission de Transparence du 9 janvier 2002 a attribué à Mabcampath une ASMR importante (II) en tant que médicament de recours (3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie après le chlorambucil en 1<sup>ère</sup> ligne et la fludarabine en 2<sup>ème</sup> ligne) : « pour ces patients en impasse thérapeutique (stades avancés de la maladie et échec ou rechute précoce après les traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne), l'amélioration du service médical rendu est considérée comme importante. »

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

### 4.3.1 Stratégie thérapeutique <sup>5</sup>

- Les stades A et B de Binet sans symptômes et les stades Rai 0, I et II sans symptômes relèvent d'une surveillance régulière tous les 3 mois sans traitement. Les patients ayant une maladie active, définie par une progression rapide (temps de doublement du taux de lymphocytes inférieur à 6 mois), relèvent du même traitement que les patients ayant une LLC de stade avancé.
- Chimiothérapie de première ligne :  
Elle concerne les stades avancés : stades A et B de Binet avec symptômes, stades C de Binet ; stades Rai II avec symptômes, stades Rai III-IV.  
Les traitements possibles sont les analogues des purines (fludarabine) et le chlorambucil. La fludarabine est indiquée en monothérapie, elle est également

---

<sup>5</sup> Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M: Chronic lymphocytic leukemia : ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 19, may 2008

utilisée en association au cyclophosphamide. Les études randomisées n'ont actuellement démontré de bénéfice en termes de survie globale pour aucune de ces options thérapeutiques.

Chez les patients en bon état général, les recommandations internationales<sup>5</sup> préconisent l'association de fludarabine et de cyclophosphamide comme traitement initial.

Chez les patients présentant des co-morbidités (en particulier l'insuffisance rénale), le chlorambucil ou une dose réduite de fludarabine peut être donné en monothérapie.

- Chimiothérapie de deuxième ligne :

En cas de rechute ou de progression survenant dans l'année suivant le traitement ou en l'absence de réponse au traitement de première ligne, les options thérapeutiques suivantes sont possibles en fonction de la nature de la première chimiothérapie :

- Fludarabine ou fludarabine-cyclophosphamide (FC) après chlorambucil
- Fludarabine en combinaison (FC) ± un anticorps monoclonal chez les patients résistants ou ayant une récurrence après fludarabine.
- Anticorps monoclonal (alemtuzumab) en particulier pour les patients réfractaires à la chimiothérapie.
- Allogreffe.

#### 4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Mabcampath est indiqué dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique à cellules B pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Une telle polychimiothérapie est située en première ou en deuxième ligne de traitement selon les cas d'après les recommandations ESMO 2008.

Il est à noter que les caractéristiques des patients « pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée » ne sont pas définies dans le dossier fourni par le laboratoire.

#### 4.4. Population cible en traitement de première ligne

La population cible de Mabcampath en traitement de première ligne comprend les patients atteints de LLC (Stades B et C de Binet) pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Selon l'INVS<sup>6</sup>, le nombre de nouveaux cas de LLC a été estimé à 3224 en 2005. L'incidence est en très légère augmentation (0,6% par an chez l'homme et 1,2% chez la femme).

Les stades B et C représentent environ 45% des cas<sup>7</sup> soit environ 1450.

Chaque patient recevant le traitement en général moins d'un an dans le cadre de la première ligne, le nombre de patients traités sera proche des cas incidents.

Les cas où une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée sont principalement les anomalies du chromosome 17, la présence d'un cancer immunodépendant ou de comorbidités importantes, ce qui représenterait une population de 400 à 450 patients par an (avis d'expert).

D'après la littérature, les anomalies du chromosome 17 sont présentes chez 3% à 27% des patients selon le stade de la maladie et l'existence d'une résistance au traitement conventionnel<sup>8</sup> ; elles seraient présentes chez 3 à 8% des patients traités en première ligne

---

6 INVS - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 – leucémie lymphoïde chronique – 30 janvier 2008

7 JL Binet *et al.* A new prognosis classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate analysis. *Cancer* 1981 Jul 1;48(1):198-206

8 Moreno C, Montserrat E : new prognosis markers in chronic lymphocytic leukemia; *Blood review*, 2008, 22, 211-219

(avis d'expert) ; dans l'étude présentée par le laboratoire (CAM 307), une délétion du chromosome 17 était présente chez 21 patients sur 297, soit 7% de la population incluse. La proportion de patients ayant un cancer diagnostiqué en même temps que la LLC est de 3% à 13,9% selon les études<sup>9, 10, 11</sup>.

La proportion de patients présentant au moins une comorbidité importante (y compris un cancer quel qu'il soit) est estimée à 46%<sup>6</sup>.

Il n'est pas possible d'évaluer dans quelle mesure ces différentes populations se recoupent. Sur ces bases, la population cible de MabCampath en traitement de première ligne serait de 400 à 650 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, avec le nouveau libellé de l'indication.

---

9 Lauvin R, Le Breton-Kashi Y, Jégo P, Grosbois B, Lblay R: Primary malignant tumors (lymphomas excluded) in patients with chronic lymphocytic leukemia. A series of 22 cases from a retrospective study of 248 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147 (6):389-92

10 Hadnagy C, Marinca E, Macavei I, Sass G. The simultaneous occurrence of chronic lymphatic leukemia with malignant tumors and the lymphatic reaction caused by malignant growths). *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*, 1986; 113(5):633-7

11 Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T; Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49 (1): 49-56