



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

ARZERRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion

B/3 (CIP 577 117-9)

B/10 (CIP 577 118-5)

GLAXOSMITHKLINE

Ofatumumab

Code ATC: L01XC10

Liste I

Médicament orphelin (7/11/2008)

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM « conditionnelle » (européenne centralisée) : 19/04/2010

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce produit. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ofatumumab

1.2. Originalité

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à l'antigène CD20.

1.3. Indication

« Arzerra est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. »

1.4. Posologie

« Arzerra doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anti-cancéreux et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

Prémédication

Les patients doivent recevoir, entre 30 minutes et 2 heures avant une perfusion d'Arzerra, une prémédication dont les doses doivent être conformes au tableau ci-dessous :

<u>Perfusion numéro : (dose)</u>	<u>Dose de corticoïdes par voie intraveineuse</u>	<u>Dose d'analgésiques</u>	<u>Dose d'antihistaminiques</u>
1 (300 mg)	Equivalente à 100 mg de prednisolone	Equivalente à 1000 mg de paracétamol	Equivalente à 10 mg de cetirizine
2 (2000 mg)	Equivalente à 100 mg de prednisolone	Equivalente à 1000 mg de paracétamol	Equivalente à 10 mg de cetirizine
3-8 (2000 mg)	Equivalente à 0-100 mg de prednisolone ^{a)}	Equivalente à 1000 mg de paracétamol	Equivalente à 10 mg de cetirizine
9 (2000 mg)	Equivalente à 100 mg de prednisolone	Equivalente à 1000 mg de paracétamol	Equivalente à 10 mg de cetirizine
10-12 (2000 mg)	Equivalente à 50-100 mg de prednisolone ^{b)}	Equivalente à 1000 mg de paracétamol	Equivalente à 10 mg de cetirizine

^{a)} Si la seconde perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave, le médecin pourra décider de diminuer la dose.
^{b)} Si la neuvième perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave, le médecin pourra décider de diminuer la dose.

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg d'ofatumumab pour la première perfusion et de 2000 mg d'ofatumumab pour toutes les perfusions suivantes. Les perfusions sont administrées à raison d'une perfusion par semaine pendant 8 semaines consécutives, suivies 4 à 5 semaines plus tard, d'une perfusion par mois pendant 4 mois consécutifs (c'est-à-dire toutes les 4 semaines).

Première et seconde perfusions

Le débit initial de la première et de la seconde perfusion d'Arzerra doit être de 12 ml/h. Au cours de la perfusion, le débit doit être doublé toutes les 30 minutes pour atteindre un débit maximum de 200 ml/h (voir RCP).

Perfusions suivantes

Si la seconde perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable (EI) grave directement lié au produit administré, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h et le débit doit être doublé toutes les 30 minutes pour atteindre un maximum de 400 ml/h (voir RCP). »

« Population pédiatrique

En raison de l'insuffisance de données de sécurité et/ou d'efficacité, l'utilisation d'Arzerra n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Sujets âgés

Aucune différence significative de sécurité et d'efficacité n'a été rapportée en fonction de l'âge du patient. Selon les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les personnes âgées, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir RCP).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) (voir RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Toutefois, il est peu probable qu'une modification de dose soit nécessaire chez ces patients (voir RCP).

Mode d'administration

Arzerra s'administre par perfusion intraveineuse et doit être dilué avant administration (voir RCP). »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC10	Ofatumumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Aucun anticorps monoclonal n'est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements indiqués dans la leucémie lymphoïde chronique :

- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- FLUDARA (fludarabine)
- LEVACT (bendamustine)
- MABCAMPATH (alemtuzumab) indiqué lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée
- MABTHERA (rituximab) indiqué notamment en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires.

Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MABTHERA, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MABTHERA en association à une chimiothérapie.

Cette extension d'indication obtenue le 21/08/2009 n'a pas fait l'objet d'une demande de remboursement à ce jour.

Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)...

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 2 études, une étude de phase I/II avec escalade de dose (Hx-CD20-402) et une étude de phase II non comparative (Hx-CD20-406).

Seule l'étude de phase II non comparative (Hx-CD20-406)¹ est analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude de phase II non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'ARZERRA chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en échec ou intolérants à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Critères d'inclusion :

- patients ayant une LLC justifiant un traitement,
- réfractaires à la fludarabine (après un minimum de 2 cycles),
- réfractaires à l'alemtuzumab (après un minimum de 12 administrations) ou inéligibles/intolérants à l'alemtuzumab (en raison d'une lymphadénopathie volumineuse, > 5 cm),

Un patient était considéré comme réfractaire au traitement antérieur s'il ne présentait pas de réponse partielle ou si la maladie progressait pendant le traitement ou dans les 6 mois après la dernière administration de fludarabine ou d'alemtuzumab.

- patients âgés de 18 ans et plus,
- score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2,
- espérance de vie d'au moins 6 mois.

Traitement :

Les patients devaient recevoir après une prémédication 12 perfusions I.V. d'ofatumumab :

- une perfusion hebdomadaire d'ofatumumab pendant 8 semaines à la posologie de 300 mg pour la première perfusion et de 2 000 mg pour les suivantes ;
- suivi 4 à 5 semaines plus tard, d'une perfusion mensuelle pendant 4 mois à la posologie de 2 000 mg.

Critère principal : pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) sur une période de 24 semaines évalué selon un comité indépendant (cf annexe).

Parmi les critères secondaires :

- survie sans progression, définie comme le temps entre la randomisation et la progression ou le décès,
- survie globale, définie comme le temps entre la randomisation et le décès,
- durée de la réponse définie comme le temps entre la réponse initiale et la progression de la maladie ou le décès,
- délai de recours à une alternative thérapeutique, défini comme le temps entre la randomisation et la prise d'un nouveau traitement de la LLC autre que l'ofatumumab.

Résultats :

Parmi les 154 patients ayant reçu de l'ofatumumab, 3 sous-groupes de patients ont été inclus :

- les patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM) (n=59)
- les patients réfractaires à la fludarabine et inéligibles/intolérants à un traitement par alemtuzumab en raison d'une lymphadénopathie volumineuse (n=79),
- les « autres », correspondant aux patients inéligibles/intolérants à un traitement par fludarabine et/ou alemtuzumab (n=16).

¹ Wierda WG, Kipps TJ, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal Of Clinical Oncology 2010; 28(10):1749-1755.

L'âge médian des patients était de 63 ans avec 10% des patients d'âge supérieur à 75 ans. Le stade B de Binet a représenté 34% des patients et le stade C 58% des patients. Parmi les 151 patients dont les données cytogénétiques étaient disponibles à l'inclusion, des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 118 patients : délétion 17p (33 patients), délétion 11q (50 patients), trisomie 12q (16 patients) et délétion 13q (19 patients). Les patients avaient reçu une médiane de 5 traitements antérieurs, notamment des alkylants (94% des patients), des anticorps monoclonaux (60%) incluant du rituximab en monothérapie ou en association (57%), des analogues de la purine en association (81%) et une monochimiothérapie (68%). En particulier, 18% des patients avaient été traités par l'association fludarabine-rituximab et 29% par fludarabine-cyclophosphamide-rituximab.

Les données d'efficacité présentées résultent d'une première analyse intermédiaire prévue au protocole.

Résultats sur le critère principal (cf tableau 1) :

Dans l'ensemble de la population de l'étude, le pourcentage de réponse globale a été de 52%.

Dans le sous-groupe des 59 patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM), le pourcentage de réponse globale a été de 58% (34/59) dont 0% de réponse complète.

Tableau 1 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude Hx-CD20-406 en fonction des sous-groupes de patients

	Population totale N=154	Patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab, (correspondant à la population de l'AMM) n=59	Patients réfractaires à la fludarabine et inéligibles/intolérants à un traitement par alemtuzumab en raison d'une lymphadénopathie volumineuse n=79	« autres » patients N=16
Pourcentage de réponse globale (critère principal) [IC _{95%}]	52% (80/154) [41-62]	58% (34/59) [40-74]	47% (37/79) [32-62]	56% (9/16) [24-85x]
Pourcentage de : - réponse complète - réponse partielle - réponse stable - progression - réponse non évaluable	1% (1/154) 52% (79/154) 36% (55/154) 7% (11/154) 5% (8/154)	0 58% (34/59) 31% (18/59) 3% (2/59) 8% (5/59)	1% (1/79) 46% (36/79) 41% (32/79) 10% (8/79) 3% (2/79)	0 56% (9/16) 31% (5/16) 6% (1/16) 6% (1/16)
Médiane de survie sans progression [IC _{95%}]	6 mois [5,5-7,1]	5,7 mois [4,5-8]	5,9 mois [4,9-6,4]	8,9 mois [3,5-11,8]
Médiane de survie globale [IC _{95%}]	17,1 mois [11,1-20,2]	13,7 mois [9,4-non estimable]	15,4 mois [10,2-20,2]	non estimable

Résultats sur les critères secondaires (cf tableau 1) :

Dans l'ensemble de la population de l'étude :

- la médiane de survie sans progression a été de 6 mois et la médiane de survie globale de 17,1 mois ;
- la durée médiane de la réponse a été de 6 mois ;
- un autre traitement de la LLC a été prescrit à 57% des patients. Le délai médian de recours à cette alternative thérapeutique a été de 8,7 mois.

Dans le sous-groupe des patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM) :

- la médiane de survie sans progression a été de 5,7 mois et la médiane de survie globale a été de 13,7 mois ;
- la durée médiane de la réponse a été de 7,1 mois ;
- un autre traitement de la LLC a été prescrit à 31 patients (53%). Le délai médian de recours à cette alternative thérapeutique a été de 9 mois.

Analyses en sous-groupes : dans la population retenue par l'AMM (n=59), de multiples analyses d'efficacité ont été effectuées notamment chez les patients préalablement traités par rituximab (n=35) et chez ceux ayant des anomalies chromosomiques : délétions 17p (n=17) et 11q (n=24). Ces analyses réalisées à titre exploratoire ne permettent pas de tirer de conclusions.

Les anticorps monoclonaux sont habituellement utilisés dans le cadre d'une association à une chimiothérapie pour la prise en charge de la LLC. Les données d'efficacité de l'ofatumumab en association à une chimiothérapie ne sont pas disponibles.

Autres données :

Le laboratoire cite dans son dossier une enquête rétrospective² visant à décrire les résultats de différents traitements de recours (chimiothérapies intensives, fludarabine en association, anticorps monoclonaux, monochimiothérapie) chez 99 patients dont 58 étaient réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab et 41 réfractaires à la fludarabine (patients traités entre 1998 et 2006).

La comparaison de l'ofatumumab à ces données historiques ne permet pas une évaluation non biaisée de la quantité de l'effet. En conséquence, elle ne saurait être prise en compte par la Commission.

Le laboratoire s'est engagé à réaliser :

- une étude observationnelle de phase IV pour obtenir des données complémentaires d'efficacité et de tolérance de l'ofatumumab chez des patients ayant une LLC,
- une étude randomisée en ouvert pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ofatumumab versus un traitement au choix de l'investigateur chez les patients ayant une LLC réfractaire à la fludarabine avec une importante lymphadénopathie (c'est-à-dire dans une population différente que celle actuellement retenue par l'AMM)³.

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues de l'étude Hx-CD20-406.

Dans l'ensemble de la population de l'étude :

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été rapportés chez 14% des patients.

Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été des infections (7%), principalement une pneumonie et des sepsis incluant des chocs septiques.

Les événements indésirables graves rapportés chez 53% des patients (82/154) ont été le plus fréquemment :

- des infections bactériennes, virales et fongiques (33%) : 18% des patients ont eu une infection grave de grade 3 et 5% de grade 4. Des infections d'évolution fatale sont survenues chez 10% des patients.
- Un total de 40 des 154 patients (26%) ont eu une infection ayant nécessité une hospitalisation et une antibiothérapie.

² Tam CS, O'Brien S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1931-1939.

³ EPAR ARZERRA, page 61/63, janvier 2010

- une toxicité hématologique (12%) comme une neutropénie (6%) : un patient a eu une neutropénie de grade 3 et 8 une neutropénie de grade 4. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 2 patients (1%).
- des troubles généraux et des réactions liées à la perfusion (10%).

Dans le sous-groupe des patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM) :

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été rapportés chez 20% des patients.

Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été des infections (12%), principalement une pneumonie et des sepsis incluant des chocs septiques.

Les événements indésirables graves rapportés chez 54% des patients (32/59) ont été le plus fréquemment :

- des infections (37%) : 17% des patients ont eu une infection grave de grade 3 et 7% de grade 4. Des infections d'évolution fatale sont survenues chez 17% des patients.
- Un total de 19 des 59 patients (32%) ont eu une infection nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie.
- une toxicité hématologique (10%) comme une neutropénie (5%) : 1 patient a eu une neutropénie de grade 3 et 2 une neutropénie de grade 4. Aucune neutropénie fébrile n'a été rapportée.
- des troubles généraux et des réactions liées à la perfusion (8%).

3.3. Conclusion

Les données d'efficacité et de tolérance d'ARZERRA sont limitées. Elles sont issues d'une étude de phase II non comparative ayant inclus des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en échec ou intolérants à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Ces patients avaient reçu 5 traitements antérieurs en médiane.

Les résultats disponibles proviennent d'une analyse intermédiaire réalisée dans un sous-groupe de 59 patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM) parmi les 154 inclus.

Le pourcentage de réponse globale sur une période de 24 semaines (critère principal) a été de 52% dans l'ensemble de la population de l'étude et de 58% dont 0% de réponse complète dans le sous-groupe retenu par l'AMM.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, la médiane de survie sans progression a été de 6 mois et la médiane de survie globale de 17,1 mois.

Dans le sous-groupe réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab, la médiane de survie sans progression a été de 5,7 mois et la médiane de survie globale de 13,7 mois.

Dans le sous-groupe réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab, des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été rapportés chez 20% des patients. Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été des infections (12%), principalement des infections des voies respiratoires basses (pneumonie) et des sepsis. Les événements indésirables graves rapportés chez 54% des patients (32/59) ont été le plus fréquemment des infections (37%), une toxicité hématologique (10%) et des troubles généraux et des réactions liées à la perfusion (8%).

Au total, en l'état actuel des données, la quantité de l'effet de l'ofatumumab est difficilement appréciable compte tenu de la méthodologie utilisée : analyse intermédiaire d'un sous-groupe de patients dans une étude non comparative et comparaison historique avec les résultats d'une enquête rétrospective.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 ;

Au vu des données (efficacité difficilement appréciable compte tenu de la méthodologie utilisée et toxicité non nulle), le rapport efficacité/effets indésirables est faible ;

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.

La qualité des données disponibles n'est pas suffisante pour permettre l'évaluation de l'impact en termes de mortalité de la spécialité ARZERRA.

ARZERRA pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients réfractaires au traitement par fludarabine et par alemtuzumab.

Au total, l'intérêt de santé publique d'ARZERRA n'est pas évaluable dans cette indication.

A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Cette spécialité constitue un traitement de recours.

Compte tenu des données cliniques limitées issues d'une analyse intermédiaire d'un sous-groupe de patients d'une étude de phase II non comparative et considérant l'absence d'alternative thérapeutique validée chez des patients lourdement prétraités réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab, la Commission attribue à ARZERRA un service médical rendu modéré, à titre provisoire, dans l'attente de données complémentaires.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données cliniques limitées reposant sur :

- des résultats d'efficacité issus d'un sous-groupe (n=59) d'une étude de phase II non comparative,
 - une comparaison historique avec les résultats d'une enquête rétrospective,
- il n'est pas possible de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que la spécialité ARZERRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab à titre provisoire, dans l'attente de données complémentaires.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend de l'état général du patient (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, $\beta 2$ - μ globuline élevée, mutation p53,...). Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Lorsqu'un traitement de la LLC est entrepris, il fait appel en première ligne à :

- un alkylant : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide
- un analogue des purines, en particulier le phosphate de fludarabine (seul ou associé), qui peut être utilisé en première ou en seconde intention. Une étude récente a montré qu'un traitement par fludarabine seule n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en survie

globale par rapport à une monothérapie par chlorambucil chez les sujets de plus de 65 ans⁴.

- des associations de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)
- un anticorps monoclonal (rituximab).

L'autogreffe de cellules souches peut être proposée notamment chez des sujets jeunes ayant obtenu une rémission complète.

Chez les patients avec peu de comorbidités, le traitement de référence en première ligne est l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (R-FC)^{5,6}. Lors d'une première rechute tardive, le traitement initial peut être à nouveau utilisé. L'alemtuzumab est utilisé en cas de maladie réfractaire ou de progression précoce, notamment en cas de délétion 17p. Pour les rechutes ultérieures, d'autres traitements seront administrés comme la bendamustine. Des données préliminaires, non validées par l'AMM de la bendamustine, suggèrent une efficacité de la bendamustine en association au rituximab⁷. Pour un nombre limité de patients en échec à l'ensemble des possibilités thérapeutiques, l'ofatumumab constitue une option pour les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Des données d'efficacité de l'ofatumumab en association à une chimiothérapie ne sont pas disponibles.

ARZERRA représente un traitement de recours dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

4.4. Population cible

La population cible de ARZERRA est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

En 2005, l'incidence de la LLC⁸ en France a été estimée à 3 224 cas. Selon l'EPAR⁹, la prévalence estimée de la LLC est de 3,5/10 000 soient 17 500 adultes en France.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas¹⁰ soit 7 880 patients.

Des données épidémiologiques précises concernant la proportion de patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab n'étant pas disponibles, elle peut être estimée à 1% de la population prévalente (avis d'experts).

Sur ces bases, la population cible de ARZERRA est estimée à environ 80 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement en flacon de 100 mg n'est pas adapté aux conditions de prescription.

La dose recommandée selon le RCP est de 300 mg pour la première perfusion et de 2000 mg pour toutes les perfusions suivantes.

Le conditionnement en flacon de 100 mg nécessite donc l'utilisation de 3 flacons pour la première administration et de 20 flacons pour les administrations suivantes.

Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à développer un nouveau conditionnement plus adapté (juin 2011).

⁴ Eichhorst BF, et al; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009 ;114(16):3382-91.

⁵ Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M : Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21 (5) : v162-v164, 2010

⁶ Société Française d'Hématologie, Référentiel 2009

⁷ Fisher, ASH 2009, résumé 205 ; Fisher, ASH 2008, résumé 330

⁸ Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

⁹ EMA, EPAR ARZERRA, 20/01/2010

¹⁰ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48:198-206.

ANNEXE : Critères de réponses selon le NCIWG 1996 (Cheson et al, 1996)

Parameter	Complete Remission	Partial Remission	Progressive Disease
Lymphocytes	<4.0 x 10 ⁹ /L	≥50% reduction from baseline	≥50% increase to at least 5.0 x 10 ⁹ /L
Lymphadenopathy	Absence by physical exam	≥50% reduction (physical examination)	≥50% increase for at least 2 weeks or new palpable node ≥1cm
Organomegaly	Normal size spleen and liver by physical exam	≥50% reduction if abnormal at baseline	≥50% increase
Constitutional Symptoms	None	Not defined	Not defined
Neutrophils	≥1.5 x 10 ⁹ /L	≥1.5 x 10 ⁹ /L or 50% improvement from baseline	Not defined
Platelets	>100 x 10 ⁹ /L	>100 x 10 ⁹ /L or 50% improvement from baseline	Not defined
Hemoglobin	>11.0 g/dL (untransfused)	>11.0 g/dL or 50% improvement from baseline (untransfused)	Not defined
Bone Marrow	Normocellular for age, <30% lymphocytes, no B-lymphoid nodules.	If done, ≥30% lymphocytes and/or B-lymphoid nodules	Not defined
Response Definition	All above to be met for at least 2 months. If persistent nodules in bone marrow = nPR	Meets criteria for first 3 for at least 2 months, and at least 1 other of above to be met	At least 1 of above to be met, or transformation to more aggressive histology