



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

5 janvier 2011

**CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélule**  
**Boîte de 30 (CIP 3369906)**

TECHNI-PHARMA

chlorambucil

Code ATC L01AA02

Liste I

Date de l'AMM : 5 juin 1956, validée le 4 décembre 1997

Motif de la demande : Réévaluation du niveau d'ASMR dans la leucémie lymphoïde chronique

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

chlorambucil

### 1.2. Indications

- « - Leucémie lymphoïde chronique.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire.
- Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique. »

### 1.3. Posologie

« Désordre de la lignée lymphoïde :  
1 à 6 gélules par jour tous les jours, ou en cure discontinue 6 à 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 30 jours. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

|         |   |
|---------|---|
| L       | Agents antinéoplasiques et immunostimulants |
| L01     | Antinéoplasiques                            |
| L01A    | Agents alkylants                            |
| L01AA   | Moutardes à l'azote                         |
| L01AA02 | Chlorambucil                                |

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

Médicaments de comparaison

LEVACT (bendamustine) « 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. »

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- FLUDARA (fludarabine)
- MABTHERA (rituximab)
- MABCAMPATH (alemtuzumab) indiqué lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée
- ARZERRA (ofatumumab) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab
- les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)...

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) a obtenu une AMM en juin 1956 (procédure nationale validée le 4 décembre 1997) dans le traitement la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Son inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités date du 1/1/1962 avec la forme comprimé qui a été substituée par la suite par la forme gélule le 22/02/1995. Le SMR a été qualifié d'important lors de l'inscription et a été confirmé lors des réévaluations successives. Du fait de la date de la première inscription, la Commission de la transparence (CT) n'a pas été amenée à se prononcer sur l'ASMR du produit. L'entreprise demande en conséquence que la CT se prononce sur l'ASMR du chlorambucil dans la LLC.

L'entreprise a déposé les résultats de deux études comparatives qui sont analysées ci-après. Deux autres études comparatives issues des données de la littérature sont également présentées dans ce document.

#### 3.1. Efficacité et tolérance

##### A/ Données déposées par l'entreprise

###### Etude Eichhorst & Al. (2009)<sup>1</sup>

Etude de phase III ouverte, randomisée ayant comparé la fludarabine au chlorambucil en tant que traitement de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Parmi les critères d'inclusion :

- âge compris entre 65 et 80 ans ;
- non prétraités pour la LLC ;
- espérance de vie estimée à plus de 6 mois ;
- état général selon l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group de 0 à 2.

Critères de jugement principaux :

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès
- survie sans progression de la maladie définie par le délai entre la randomisation et le moment de progression de la maladie selon le national Cancer Institute (NCI) ou le décès

Critères de jugement secondaires :

- réponse au traitement. Une réponse complète a été définie par l'association d'un examen physique normal, numération formule sanguine normale et de moins de 30% de lymphocytes dans la moelle osseuse. Une non-réponse au traitement a été définie comme une maladie stable ou une progression.
- qualité de vie
- tolérance
- survenue d'un cancer secondaire

Les patients ont été randomisés dans deux groupes de traitements :

- Un groupe composé de 93 patients a été traité par 25 mg/m<sup>2</sup> de fludarabine en IV sur 30 minutes durant 5 jours, tous les 28 jours pendant une période de 6 cycles maximum.
- Le second groupe composé de 100 patients a été traité par une dose initiale de 0,4 mg/kg de chlorambucil par voie orale. La posologie était augmentée de 0,1 mg/kg à chaque cycle

<sup>1</sup> Eichhorst BF & 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 ;114:3382-91.

jusqu'à 0,8 mg/kg si le traitement était bien toléré. Dans ce groupe, un maximum de 24 cycles de 14 jours a été réalisé.

### Résultats :

Un total de 193 patients, d'un âge médian de 70 ans ont été randomisés. L'analyse a porté sur 185 patients (8 perdus de vue).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients

|                                  | Groupe chlorambucil<br>(n=100) | Groupe fludarabine<br>(n=93) |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Age médian (min – max)           | 70 (65-78)                     | 71 (65-78)                   |
| <i>Age groupe (%)</i>            |                                |                              |
| 65 à 69 ans                      | 47                             | 45                           |
| 70 à 74 ans                      | 31                             | 33                           |
| 75 à 79 ans                      | 22                             | 22                           |
| <i>Stade Binet (%)</i>           |                                |                              |
| A                                | 16                             | 13                           |
| B                                | 44                             | 51                           |
| C                                | 40                             | 36                           |
| <i>Stade Rai (%)</i>             |                                |                              |
| 0                                | 5                              | 5                            |
| I ou II                          | 52                             | 55                           |
| III ou IV                        | 43                             | 40                           |
| <i>Etat général (score ECOG)</i> |                                |                              |
| 0                                | 42                             | 46                           |
| 1                                | 49                             | 52                           |

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur les deux critères de jugement principaux :

- médiane de survie globale (46 mois dans le groupe fludarabine versus 64 mois dans le groupe chlorambucil, p=0,15).
- médiane de survie sans progression (19 mois dans le groupe fludarabine versus 18 mois dans le groupe chlorambucil, p=0,7).

Cette étude n'ayant pas atteint son objectif, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont cités à titre informatif.

Les patients traités par chlorambucil ont eu un délai d'échec au traitement plus court que les patients traités par fludarabine (11 mois versus 18 mois ; p=0,004).

Le taux de réponse globale a été plus important dans le groupe fludarabine que dans le groupe chlorambucil (72% versus 51% ; p=0,003). Le traitement par fludarabine a induit un nombre plus important de rémissions complètes que le traitement par chlorambucil selon les critères de NCI-WG (7% versus 0% ; p=0,011).

Une analyse en sous groupe a été réalisée en fonction de la classification et du risque pronostique. Cependant, les effectifs sont faibles ; ils ne permettent donc pas de tirer de conclusion.

Le recours à un traitement de deuxième intention a été plus faible dans le groupe fludarabine que dans le groupe chlorambucil : 50% versus 77% ; p=0,006.

Les données de comparaison de la qualité de vie entre les deux groupes ne sont pas disponibles.

### Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe chlorambucil (26%) que dans le groupe fludarabine (19%).

La toxicité hématologique de grades 3-4 a été moins fréquente dans le groupe chlorambucil (classification CTC) 42% vs 23%.

La fréquence des infections a été similaire entre les deux groupes : 32% vs 26% dans le groupe chlorambucil).

### **Etude Catovsky C. & Al. (2007)<sup>2</sup>**

Etude ouverte randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association fludarabine/cyclophosphamide par rapport à la fludarabine ou au chlorambucil en monothérapie chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non prétraités.

Les patients ont été randomisés dans trois groupes de traitements :

- Un groupe composé de 194 patients a été traité par 25 mg/m<sup>2</sup> administrés en IV sur 30 minutes ou par 40 mg/m<sup>2</sup> par voie orale de fludarabine durant 5 jours toutes les 4 semaines pour une durée de 6 cycles ;
- Le deuxième groupe composé de 196 patients a été traité par l'association fludarabine et cyclophosphamide et a reçu 25 mg/m<sup>2</sup> par jour de fludarabine et 250 mg/m<sup>2</sup> par jour de cyclophosphamide (protocole IV) ou 24 mg/m<sup>2</sup> par jour de fludarabine et 150 mg/m<sup>2</sup> par jour de cyclophosphamide par voie orale. L'association était administrée pour une durée de 6 cycles maximum.
- Enfin, le troisième groupe composé de 387 patients a été traité par voie orale par 10 mg/m<sup>2</sup> et par jour de chlorambucil pendant 5 jours tous les 28 jours jusqu'à une réponse maximale ou pour une durée de 12 cycles au maximum.

En cas de rémission après 3 mois de traitement ou en cas de pronostic vital engagé lié à un effet indésirable, le traitement était arrêté. Les patients qui auraient une neutropénie ou une thrombocytopénie avec complication hémorragique devraient recevoir une dose réduite par rapport à la dose initiale pour le cycle suivant.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès.

Critères de jugement secondaires :

- réponse au traitement (une bonne réponse est définie par la somme des rémissions complètes et des rémissions nodulaires partielles)
- survie sans progression de la maladie
- tolérance

### **Résultats :**

Un total de 777 patients, d'un âge médian de 65 ans ont été randomisés. Environ un tiers (30%) des patients avaient un âge supérieur ou égal à 70 ans.

Un quart des patients était au stade A de Binet avec une forme progressive. Le stade B a représenté 40% des cas et le stade C 30% des cas.

Aucune différence n'a été observée entre les trois groupes sur le critère de jugement principal la survie globale. En comparant les groupes traités par fludarabine et fludarabine plus cyclophosphamide avec le groupe traité par chlorambucil, on observe un Hazard Ratio de 1,18 (IC 95% [0,92 – 1,51] ; p= 0,2).

Cette étude n'ayant pas atteint son objectif, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont cités à titre informatif.

---

2 Catovsky D, Richards S, Matutes E, et Al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370:230-239.

En comparaison au chlorambucil, le pourcentage de réponse globale a été plus élevé dans le groupe fludarabine seule (80% vs 72%, 0,04) ou associé au cyclophosphamide (94% vs 72%,  $p < 0,0001$ ). Le pourcentage de réponse complète a été plus élevé dans le groupe fludarabine seule (15%) ou associé au cyclophosphamide (38%) que dans le groupe chlorambucil (7%).

#### Tolérance

Les neutropénies tous grades confondus ont été plus fréquentes dans les groupes de patients traités par fludarabine seule ou associée au cyclophosphamide que dans le groupe chlorambucil : 41% dans le groupe fludarabine seule vs 56% sous fludarabine+cyclophosphamide vs 28% sous chlorambucil. On ne dispose pas de donnée sur la fréquence des neutropénies fébriles. Les anémies hémolytiques ont été plus fréquentes dans le groupe chlorambucil (12%) que dans le groupe fludarabine seule (11%) ou associée au cyclophosphamide (5%).

### **B/ Données issues de la littérature**

#### **Etude CALGB<sup>3 4</sup>**

Etude ouverte, randomisée, croisée ayant évalué l'efficacité de fludarabine versus chlorambucil et versus l'association fludarabine-chlorambucil chez 509 patients atteints de LLC de type B nouvellement diagnostiquée à différents stades de la maladie.

Les patients recrutés ont été randomisés en trois groupes :

- fludarabine (N=179) - 25 mg / m<sup>2</sup> en IV une fois par jour pendant 5 jours sur 28 ;
- chlorambucil (N=193) - 40 mg / m<sup>2</sup> par voie orale une fois tous les 28 jours ;
- association fludarabine-chlorambucil (N=137) (fludarabine - 20 mg / m<sup>2</sup> pendant 5 jours sur 28 et chlorambucil - 20 mg / m<sup>2</sup> une fois tous les 28 jours).

Les traitements ont été répétés par cycle de 28 jours avec un maximum de 12 cycles. Le traitement a été interrompu en cas de progression de la maladie, de rémission complète ou de stabilisation de la maladie sans progression pendant 2 mois.

Les critères d'efficacité retenus ont été une rémission complète, une rémission partielle et une progression de la maladie selon les critères du NCI.

Critère de jugement principal : délai de progression de la maladie

Critères de jugement secondaires : taux de réponse, durée de réponse, délai d'échappement au traitement et survie globale.

#### **Résultats :**

Le groupe traité par l'association fludarabine + chlorambucil a été arrêté prématurément en raison d'un nombre élevé de décès constaté lors d'une analyse intermédiaire.

Sur les 509 patients randomisés, 474 patients ont été évalués pour la réponse thérapeutique.

Les âges médians des groupes s'échelonnaient entre 62 et 64 ans.

---

3 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750–57.

4 Avis FLUDARA du 24 mars 2004

Tableau 2 : efficacité de FLUDARA versus chlorambucil

|                                    | FLUDARA<br>N=170 | Chlorambucil<br>N=181 | FLUDARA<br>+ chlorambucil<br>N=123 |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Réponse clinique totale            |                  |                       |                                    |
| - Rémission complète               | 20%              | 4%                    | 20%                                |
| - Rémission partielle              | 43%              | 33%                   | 41%                                |
| - Rémission complète et partielle  | 63%              | 37%                   | 61%                                |
| - Maladie stable ou en progression | 37%              | 63%                   | 39%                                |
| Patients en stade I et II          | N=103            | N=111                 | N=77                               |
| - Rémission complète               | 26%              | 6%                    | 22%                                |
| - Rémission partielle              | 41%              | 40%                   | 42%                                |
| - Rémission complète et partielle  | 67%              | 46%                   | 64%                                |
| Patients en stade III et IV        | N=67             | N=70                  | N=46                               |

La durée médiane de progression de la maladie (critère de jugement principal) sous fludarabine seule a été de 20 mois versus 14 mois sous chlorambucil, soit un gain absolu de 6 mois en faveur de fludarabine ( $p < 0,001$ ).

Les pourcentages de rémission complète et de rémission globale (complète et partielle) dans le groupe fludarabine seule ont été supérieurs à ceux observés avec le chlorambucil seul.

La durée médiane de rémission (complète ou partielle) a été plus longue sous fludarabine seule (25 mois) que sous chlorambucil seul (14 mois) avec un gain absolu de 9 mois en faveur de fludarabine ( $p < 0,001$ ).

Le pourcentage de rémission complète a été supérieur sous fludarabine à celui sous chlorambucil quelque soit le niveau de risque pronostique : 26% vs 6% pour le risque intermédiaire (stades I et II de Rai) et 10% vs 1% et pour le haut risque (stades III ou IV de Rai).

La durée médiane de survie globale n'a pas différencié entre la fludarabine seule et le chlorambucil seul : 66 mois vs 56 mois dans le groupe chlorambucil (NS).

### Etude 02CLLIII<sup>5</sup>

Etude ouverte randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la bendamustine à celles du chlorambucil en première ligne de traitement chez 319 patients ayant une leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de la classification de Binet.

#### Critères d'inclusion :

- leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C selon la classification de Binet,
- patients âgés de moins de 75 ans
- n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour la leucémie lymphoïde chronique,
- indice de performance OMS  $\leq 2$
- espérance de vie d'au moins 3 mois.

#### Traitements (jusqu'à un total de 6 cures) :

- groupe bendamustine : 100 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 et J2 toutes les 4 semaines (n=162) ;
- groupe chlorambucil : 0,8 mg/kg per os, à J1 et J15 toutes les 4 semaines (n=157), soit un schéma posologique différent de celui utilisé en France.

#### Critères de jugement principaux :

- pourcentage de réponse globale déterminée par un comité indépendant (cf annexe 1) ;
- survie sans progression, définie comme le temps entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression tumorale, rechute après une rémission intercurrente ou décès quelle qu'en soit la cause.

<sup>5</sup> 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



Ce deuxième critère était analysé seulement si une différence significative était observée sur le premier critère principal.

Critères de jugement secondaires :

- délai avant progression, défini comme le temps entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression tumorale, rechute après une rémission intercurrente ou décès lié à la leucémie lymphoïde chronique ;
- durée de rémission, définie comme le temps entre la meilleure réponse observée et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- survie globale, définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

**Résultats**

L'âge médian des patients était de 63 ans dans le groupe bendamustine (45-77 ans) et de 66 ans dans le groupe chlorambucil (35-78 ans). Deux tiers des patients étaient en bon état général et près d'un tiers avaient un état général conservé.

Environ 71% des patients avaient une leucémie lymphoïde chronique de stade B.

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

Les résultats décrits ci-dessous sont issus d'une troisième analyse intermédiaire prévue au protocole (après le recrutement du 300<sup>ème</sup> patient) qui a donné lieu à l'arrêt de l'étude.

• Critères de jugement principaux :

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 ( $p < 0,0001^6$ ).

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.

• Critères de jugement secondaires :

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 seront pas décrits s'agissant d'analyses non prévues au protocole.

Tolérance

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 9,3% (15/162) des patients du groupe bendamustine et chez 3,2% (5/157) du groupe chlorambucil.

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%).

---

<sup>6</sup> La valeur requise pour le test de significativité de l'analyse intermédiaire était  $p = 0,016$ .

### 3.2. Conclusion

L'entreprise a fourni les résultats de deux études ayant comparé le chlorambucil à la fludarabine en traitement de première ligne de la LLC chez des patients dont l'âge médian était de 65 ans pour l'une (étude Catovsky) et de 70 ans pour l'autre (étude Eichhorst). La survie globale qui était le critère de jugement principal pour chacune de ces études n'a pas différé entre les deux groupes. Les résultats sur les critères de jugement secondaires suggèrent un pourcentage de réponse globale inférieur avec chlorambucil qu'avec fludarabine (51% vs 72% dans l'étude Eichhorst et de 72% vs 94% dans l'étude Catovsky). En revanche, la toxicité hématologique de grades 3-4 (classification CTC) a été moins fréquente dans le groupe chlorambucil que dans le groupe fludarabine qu'il s'agisse de celle 23% vs 42% (étude Eichhorst). Le pourcentage de neutropénie (de tous grades) a été moins fréquent dans le groupe traité par chlorambucil (28%) que dans le groupe fludarabine seule (41%) ou associée au cyclophosphamide (56%) [étude Catovsky].

Les données de la littérature font état de deux autres études ayant évalué l'efficacité et la tolérance du chlorambucil versus soit la fludarabine soit la bendamustine chez des patients de moins de 65 ans. Elles confirment une moindre performance du chlorambucil par rapport à ces médicaments en termes de survie sans progression et de réponse hématologique mais sans différence sur la survie globale.

Au total, les données disponibles montrent un apport thérapeutique du chlorambucil dans le traitement de première ligne de la LLC inférieur à celui des médicaments disponibles c'est à dire la fludarabine seule ou associée au cyclophosphamide ou à la bendamustine, en termes de pourcentage de réponse globale et de survie sans progression. Toutefois, les résultats sur la survie globale n'ont pas montré de différence entre le chlorambucil et ces comparateurs.

Cette moindre efficacité est contrebalancée par une meilleure tolérance hématologique du chlorambucil notamment chez les patients de plus de 65 ans (étude Eichhorst et étude Catovsky).

## 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 ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

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 d'impact de la spécialité CHLORAMINOPHENE sur la survie sans progression. Compte tenu de la différence non significative sur la survie globale par rapport au comparateur (fludarabine) et de l'absence de données sur la qualité de vie, l'impact du CHLORAMINOPHENE en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être évalué. La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est acceptable.

La spécialité CHLORAMINOPHENE ne répond pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la spécialité CHLORAMINOPHENE dans le traitement des LLC.

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu reste important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

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 rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine seule ou en combinaison.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>7 8</sup>

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend de son état général (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois,  $\beta$ 2- $\mu$ 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 ;
- des associations de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ;
- un anticorps monoclonal (rituximab).

<sup>7</sup> [http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).doc](http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).doc)

<sup>8</sup> EPAR CEPLNE 2008

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)<sup>9,10</sup>. 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 rituximab<sup>11</sup>.

Du fait d'une myélotoxicité réduite par rapport aux médicaments disponibles en première intention, le chlorambucil constitue le traitement de choix chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités. En pratique, les alternatives disponibles peuvent être notamment des associations à base de purine à dose réduite (fludarabine + cyclophosphamide ou R-FC ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Cependant, les données d'essais réalisés avec ces médicaments ont concerné uniquement des sujets de moins de 65 ans et sans comorbidités.

#### 4.4. Population cible

En 2005, l'incidence de la LLC<sup>12</sup> en France a été estimée à 3 224 cas.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas<sup>13</sup>, soit 1 450 patients.

La population cible du CHLORAMINOPHENE dans l'indication AMM serait donc de 1 450 patients par an.

Environ la moitié des patients présente un âge de plus de 65 ans et/ ou des comorbidités (avis d'experts).

La population cible du CHLORAMINOPHENE dans le cadre de la stratégie thérapeutique c'est à dire réservé à des patients de plus de 65 ans et/ou ayant des comorbidités serait de l'ordre de 700 patients par an.

---

9 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

10 Société Française d'Hématologie, Référentiel 2009

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

12 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

13 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 1 : Critères de réponses selon le NCIWG 1996 (Cheson et al, 1996)  
(leucémie lymphoïde chronique)

| <b>Parameter</b>           | <b>Complete Remission</b>  | <b>Partial Remission</b>   | <b>Progressive Disease</b>   |
|----------------------------|--|--|--|
| Lymphocytes                | <4.0 x 10 <sup>9</sup> /L  | ≥50% reduction from baseline   | ≥50% increase to at least 5.0 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /L  | ≥1.5 x 10 <sup>9</sup> /L or 50% improvement from baseline                                       | Not defined  |
| Platelets                  | >100 x 10 <sup>9</sup> /L  | >100 x 10 <sup>9</sup> /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  |
| <b>Response Definition</b> | <b>All above to be met for at least 2 months.<br/>If persistent nodules in bone marrow = nPR</b> | <b>Meets criteria for first 3 for at least 2 months, and at least 1 other of above to be met</b> | <b>At least 1 of above to be met, or transformation to more aggressive histology</b> |