

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CHLORAMINOPHENE (chlorambucil), alkylant

Progrès thérapeutique modéré en termes de tolérance dans la leucémie lymphoïde chronique des patients âgés de plus de 65 ans

L'essentiel

- ▶ CHLORAMINOPHENE est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- ▶ Son efficacité semble inférieure à celle de la fludarabine, seule ou associée au cyclophosphamide ou à la bendamustine, en termes de pourcentage de réponse globale et de survie sans progression. L'effet sur la survie globale du chlorambucil n'est pas différent de celui de ces comparateurs.
- ▶ Sa meilleure tolérance hématologique permet son utilisation notamment chez les patients de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités, chez qui l'emploi de la fludarabine seule ou en association est difficile ou impossible.

Indication préexistante

- CHLORAMINOPHENE a d'autres indications.
 - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
 - Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux, avec syndrome néphrotique corticodépendant ou corticoréfractaire.
 - Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La décision de traiter ou non le patient 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, $\beta 2$ -microglobuline élevée, mutation p53...). Les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont les plus fréquents mais ils sont asymptomatiques et ne justifient pas un 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) ou CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ;
 - un anticorps monoclonal (rituximab).
- Chez les patients avec peu de comorbidités, le traitement de référence en première ligne est l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (R-FC). 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.
- L'autogreffe de cellules souches peut être proposée, notamment chez des sujets jeunes ayant obtenu une rémission complète.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Du fait d'une moindre myélotoxicité par rapport aux autres médicaments utilisés en première intention, le chlorambucil en monothérapie constitue le traitement de choix chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités, chez lesquels les alternatives ont été peu évaluées.

Données cliniques

- Deux études ont 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 et de 70 ans pour l'autre.
 - La survie globale (critère de jugement principal dans ces deux études) n'a pas différé entre les deux groupes. Les résultats sur les critères de jugement secondaires suggèrent un pourcentage de réponse globale avec chlorambucil inférieur à celui de la fludarabine (51 % vs 72 % dans une étude et 72 % vs 94 % dans l'autre).
 - En revanche, la toxicité hématologique de grades 3-4 (classification CTC) a été moins fréquente dans le groupe chlorambucil que dans le groupe fludarabine : 23 % vs 42 % (dans une des études). Dans une étude, le pourcentage de neutropénies (de tous grades) a été moins important dans le groupe traité par chlorambucil (28 %) que dans le groupe fludarabine seule (41 %) ou associée au cyclophosphamide (56 %).
- Dans deux autres études publiées ayant comparé le chlorambucil soit à la fludarabine soit à la bendamustine chez des patients de moins de 65 ans, il a été observé une moindre performance du chlorambucil en termes de survie sans progression et de réponse hématologique, mais sans différence sur la survie globale.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CHLORAMINOPHENE est important.
- CHLORAMINOPHENE apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR 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 association.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

