

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ARZERRA (ofatumumab), anticorps monoclonal

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, n'ayant pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine

L'essentiel

- ▶ ARZERRA a l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en association avec le chlorambucil ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.
- ▶ Dans une étude, la survie sans progression dans le groupe ofatumumab+chlorambucil a été améliorée de 9 mois par rapport à un comparateur peu pertinent, le chlorambucil seul. Aucune différence de survie globale n'a été mise en évidence.
- ▶ Son efficacité en association avec la bendamustine a été évaluée seulement dans une étude non comparative.

Indication pré-existante

ARZERRA a déjà l'AMM dans le traitement de la LLC chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les patients considérés comme inéligibles à la fludarabine sont les patients présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère. Chez ces patients, en traitement de première intention, l'une des options thérapeutiques est l'association du rituximab au chlorambucil (protocole R-Clb). Le chlorambucil et la bendamustine ont l'AMM en cas de morbidité associée. Les combinaisons R-Clb ou R-bendamustine sont utilisées en pratique sans qu'elles soient validées par une AMM dans cette situation. De plus, l'obinutuzumab en association au chlorambucil, fait désormais partie des traitements de première intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose.
- Les recommandations européennes de 2011 préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines de 2014 préconisent, dans cette situation, une des options suivantes : obinutuzumab+chlorambucil, ofatumumab+chlorambucil, rituximab+chlorambucil, bendamustine+/-rituximab.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ARZERRA, en association au chlorambucil ou à la bendamustine, fait partie des traitements de première ligne des patients atteints d'une LLC inéligible à un traitement à base de fludarabine.

Données cliniques

- L'efficacité de l'ofatumumab en association au chlorambucil (groupe OCHL) a été évaluée dans une étude randomisée ouverte par rapport au chlorambucil (groupe CHL) chez 447 patients. A l'issue d'un suivi médian de 28,9 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été 22,4 mois dans le groupe OCHL et de 13,1 mois dans le groupe CHL, soit un gain absolu de 9 mois en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil (HR=0,57 ; IC 95 % : [0,45; 0,72]). Aucune différence en survie globale n'a été trouvée entre les deux groupes.

- L'efficacité de l'ofatumumab en association à la bendamustine a été évaluée dans une étude de phase II non comparative chez 44 patients dont la majorité a reçu 6 cycles de l'association. Après une durée médiane de suivi de 8,5 mois, le taux de réponse globale de l'association ofatumumab/bendamustine a été de 95% (42/44 patients ; IC95% : [84,53 ; 99,44]), avec un taux de réponse complète de 43% (19/44 patients). Aucun décès n'a été rapporté durant le suivi médian et un patient a progressé.
- Les principaux événements indésirables de grades ≥ 3 ont été des neutropénies, plus fréquentes dans le groupe OCHL de l'étude de phase III (26 % versus 15 %), des thrombocytopénies, plus fréquentes dans le groupe CHL (5 % versus 10 %) et des anémies (5 % dans chaque groupe). Dans l'étude de phase II, ce pourcentage a été de 57 %, principalement des neutropénies (36 %) et des éruptions cutanées (5 %).

Conditions particulières de prescription

- Médicament orphelin
- Médicament de prescription réservée à certains spécialistes.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ARZERRA est important.
- Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés, ARZERRA, en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 juin 2015 (CT-13934) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * 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 collectivité.

** 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 »