

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

9 janvier 2002

MabCampath 10mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 3 ampoules

Laboratoire SCHERING

alemtuzumab

Liste I

Médicament à prescription restreinte : réserve hospitalière

Prescription réservée aux oncologues et aux hématologues

Date de l'AMM : 6 juillet 2001

Motif de la demande : inscription sur les listes Collectivités

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

alemtuzumab

1.2 Originalité

L'alemtuzumab (MabCampath) est un anticorps monoclonal anti-IgG1 kappa humanisé.

1.3 Indication thérapeutique

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).

1.4 Posologie

Toutes les doses doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 2h environ.

A chaque augmentation par paliers, et avant les perfusions ultérieures quand la situation clinique l'indique, les patients doivent être soumis à une prémédication par un antihistaminique approprié avant de leur administrer la première dose.

Il convient d'administrer en routine à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux durant l'ensemble du traitement et par la suite.

Durant la 1ère semaine de traitement, MabCampath doit être administré à des doses croissantes : 3mg au jour 1, 10mg au jour 2 et 30mg au jour 3 (en presumant que chaque dose est bien tolérée).

Par la suite, la dose recommandée est de 30mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux sur une période de 12 semaines au maximum.

La majorité des réponses majeures ont été décrites avec des traitements d'une durée de 4 à 12 semaines.

Si une amélioration est décelée (c'est-à-dire si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique est mise en évidence chez le patient) suivie par un plateau sans effets favorables additionnels pendant 4 semaines ou plus, le traitement doit être suspendu et le patient surveillé.

La thérapie doit être interrompue si des signes évocateurs d'une évolution de l'état pathologique sont identifiés.

Si une infection grave ou des effets toxiques hématologiques sérieux se développent, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que l'évènement se résolve.

Il est recommandé de cesser d'administrer MabCampath aux patients dont la numération plaquettaire ou le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue à moins de 25 000/ μ l ou à moins de 250/ μ l, respectivement.

Enfants et adolescents (âgés de moins de 17 ans) : aucune étude n'a été menée dans cette population.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) : les consignes posologiques sont les mêmes que celles recommandées ci-dessus. Une surveillance étroite des patients s'impose.

Insuffisants rénaux ou hépatiques : le traitement par MabCampath n'est pas recommandé.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classification ATC 2001

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

2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

A un stade avancé de LLC, en 3^{ème} ligne de chimiothérapie, différents protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés (par exemple l'association fludarabine + cyclophosphamide).

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Aucun essai clinique comparatif n'est actuellement disponible.

Autres données :

-> Deux études de recherche de doses dont les modalités d'administration diffèrent de celles retenues par l'AMM.

- Etude 005 (12 semaines maximum) : chez des patients atteints notamment de LLC et n'ayant pas répondu ou ayant rechuté après chimiothérapie classique.

- Etude 009 (16 semaines maximum) : chez des patients atteints de LLC n'ayant pas répondu ou ayant rechuté après un traitement par la fludarabine.

Dans ces deux études, la dose maximale est de 80mg/j.

Le traitement antibiotique prophylactique est administré de façon optionnelle.

-> Un essai pivot multicentrique de phase II (CAM 211), non comparatif, en ouvert : chez 93 patients atteints de LLC ayant déjà reçu un agent alkylant puis n'ayant pas répondu à un traitement par la fludarabine. Tous les patients ont reçu une antibioprophylaxie.

Critère principal d'efficacité : taux de réponse globale [taux de réponse complète (RC) + taux de réponse partielle (RP)] supérieur à 20% tels que définis dans les recommandations du National Cancer Institute Working Group (NCIWG) de 1996.

Critères secondaires : temps de réponse, temps de progression de la maladie, durée de la réponse, médiane de survie.

	Etude CAM 211
Nombre de patients	93
Age médian	66 ans (32 –68)
Posologie initiale	3 puis 10 puis 30 mg
Posologie finale	30 mg/j IV - 3/semaine
Durée de la perfusion	2 heures
Durée du traitement	4 à 12 semaines
Antibioprophylaxie	8 ^{ème} jour à 2 mois ou plus après la fin du traitement
Taux de réponse globale (RC) + (RP)	31 (33,3%)
Taux de réponse partielle (RP)	29 (31,2%)
Taux de réponse complète (RC)	2 (2,2%)
Médiane de temps de réponse	1,5 mois
Médiane de durée de réponse	8,7 mois
Médiane de temps sans progression de la maladie	
- Répondeurs	9,5 mois
- Tous les patients	4,7 mois
Survie sans progression	4 mois
Médiane de survie	
- Répondeurs	ND
- Tous les patients	16 mois

3.2 Effets indésirables :

Parmi les 149 patients inclus dans des essais pour la prise en charge d'une LLC ont été enregistrés notamment :

- des réactions aiguës liées à la perfusion : fièvre, rigidité, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, diarrhée, prurit. L'augmentation progressive des doses et une prémédication appropriée peuvent permettre de limiter la fréquence de leur survenue et leur sévérité ;
- des effets indésirables hématologiques (pancytopénie) ;
- des infections opportunistes.

- 26,9 % des patients inclus dans l'étude CAM 211, 31,3% dans l'étude 005 et 37,5% dans l'étude 009 ont dû interrompre le traitement pour cause d'effet indésirable : la majorité des événements était imputée à des infections.

- 15 patients (10,1%) sont décédés dans les 30 jours qui ont suivi l'administration de l'alemtuzumab (Mabcampath) ; 8 décès associés à la prise du médicament. Dans les 30 jours qui ont suivi la fin du traitement, 7 nouveaux décès sont survenus susceptibles d'être associés à la prise du médicament.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La leucémie lymphoïde chronique engage le pronostic vital (stades B et C de BINET).

L'alemtuzumab (MabCampath) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il s'agit d'un traitement de recours (3^{ème} ligne de chimiothérapie).

Il existe des alternatives médicamenteuses (dont l'association fludarabine (FLUDARA) + cyclophosphamide (ENDOXAN) et non médicamenteuses (greffes autologues ou allogéniques).

Le niveau de service médical rendu par MabCampath dans son indication actuelle est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Pour ces patients en impasse thérapeutique (stades avancés de la maladie et échec ou rechute précoce après les traitements de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne), l'amélioration du service médical rendu est considérée comme importante.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas actuellement de traitement de référence pour la prise en charge médicale des stades avancés de la LLC.

L'alemtuzumab (MabCampath) constitue une alternative potentiellement intéressante, en 3^{ème} ligne de chimiothérapie.

Des études sont en cours pour mieux préciser sa place par rapport aux autres traitements disponibles, notamment le chlorambucil (utilisé en 1^{ère} ligne) et la fludarabine (utilisée en 2^{ème} ligne).

Les patients de 70 ans ou plus représentent environ 30% des malades atteints d'une LLC en France. Peu de données cliniques les concernant sont actuellement disponibles.

4.4 Population cible

Du fait de l'absence de données épidémiologiques précises, la population cible de MABCAMPATH est difficile à estimer. Néanmoins, une proposition a pu être élaborée à partir des hypothèses suivantes :

- Une incidence annuelle de la LLC comprise entre 2 à 5 cas pour 100 000 habitants, la médiane d'âge étant de 64 ans.
- Environ 50 à 60% des patients correspondent au stade A de la classification de Binet, patients pour qui l'abstention thérapeutique fait l'objet d'un consensus. Parmi eux, certains vont rester stables durant des années, d'autres vont évoluer vers un stade B ou C.
- Tous les patients en stade B ou C bénéficient d'un traitement de première ligne.
- Environ 1 000 patients sont traités chaque année par un traitement de deuxième ligne, la fludarabine.

- Environ 30 à 40% des patients seraient réfractaires à ce traitement, faisant l'objet d'un traitement de troisième ligne.

Sur ces bases, la population cible de MABCAMPATH peut être estimée entre 300 et 500 patients par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La firme s'est engagée au plan européen (EMA) à réaliser une étude comparative alemtuzumab versus chlorambucil en 1^{ère} ligne de chimiothérapie. La Commission souhaite être informée des résultats.