

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
30 mai 2018

Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018

ofatumumab

ARZERRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion

B/3 flacons de 5 ml (CIP : 34009 587 027 2 3)

ARZERRA 1000 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 587 028 9 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	L01XC10 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 21 novembre 2017 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Leucémie lymphoïde chronique réfractaire (LLC) : ARZERRA est indiqué dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par ARZERRA est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission souligne que l'AMM d'ARZERRA ne correspond plus au profil des patients traités aujourd'hui car le traitement de 2^{ème} ligne ne repose plus sur l'alemtuzumab. Ainsi, prenant en compte à la fois : - les données initiales et les nouvelles données fournies, de faible niveau de preuve, - l'évolution de la stratégie thérapeutique, avec l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique d'alternatives médicamenteuses recommandées à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (immunochimiothérapie, ibrutinib, idelasilib), - l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients réfractaires à un traitement à base de fludarabine, la Commission considère qu'ARZERRA n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 19/04/2010 (AMM conditionnelle): traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Date des extensions d'indication : - 30/06/2014 : en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients adultes 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. - 08/12/2016 : en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC en rechute. AMM pleine et entière depuis le 24/04/2015. Plan de Gestion des Risques (PGR) européen.										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.										
Classification ATC	2018 <table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr><tr><td>L01XC10</td><td>ofatumumab</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC10	ofatumumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC10	ofatumumab										

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la poursuite des travaux de rationalisation de la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la sécurité sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont les spécialités ARZERRA 100 mg et ARZERRA 1 000 mg (ofatumumab), solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « **traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab** », objet du présent avis.

Les spécialités ARZERRA 100 mg et ARZERRA 1 000 mg, solution à diluer pour perfusion ont été inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par l'arrêté du 9 novembre 2010 publiée au Journal Officiel du 16 novembre 2010. Par l'arrêté du 7 mars 2012, publié au Journal Officiel du 13 mars 2012, ces spécialités ont été inscrites sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Lors de l'évaluation initiale de cette indication, dans son avis du 06/10/2010, la Commission avait conclu à un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab sur la base des résultats de l'étude pivot non comparative de phase II.

Les deux autres indications d'ARZERRA (ofatumumab) ne sont pas concernées par le présent avis, conformément à la saisine reçue. Pour rappel,

- dans l'indication « LLC non précédemment traitée, en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, chez les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de

fludarabine », la Commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge (cf. Avis du 3/06/2015).

- dans l'indication LLC en rechute, en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription d'ARZERRA sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (cf. Avis du 22/02/2017).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée :

Arzerra est indiqué en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, 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.

LLC en rechute :

Arzerra est indiqué en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC en rechute.

LLC réfractaire :

Arzerra est indiqué dans le traitement de la LLC chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.»

04 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.

Surveillance

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration d'ofatumumab afin de déceler des réactions liées à la perfusion, incluant un syndrome de relargage des cytokines, en particulier lors de la première perfusion.

Prémédication

Les patients doivent recevoir les médicaments de prémédication suivants entre 30 minutes et 2 heures avant chaque perfusion d'Arzerra, conformément aux schémas posologiques suivants :

Cf schéma de prémédication pour Arzerra (en annexe) ».

« Posologie

La dose recommandée et le schéma posologique se compose de 12 doses administrées de la façon suivante:

- 300 mg le premier jour suivis 1 semaine plus tard de
- 2 000 mg par semaine à 7 reprises (perfusions 2 à 8) suivis 4-5 semaines plus tard par
- 2 000 mg tous les 28 jours à 4 reprises (perfusions 9 à 12)

Première et seconde perfusions

La première et la seconde perfusion d'Arzerra doivent être initiées à un débit de 12 ml/h. Au cours de la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 200 ml/h [...].

Perfusions suivantes

Si la (les) perfusion(s) précédente(s) ne s'est (se sont) accompagnée(s) d'aucun EI grave lié à la perfusion, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h. Le débit doit être ensuite augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h [...].

Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion

En cas d'EI léger à modéré, la perfusion doit être interrompue et reprise à un débit réduit de moitié par rapport au moment de l'interruption, une fois l'état du patient stabilisé. Si le débit initial de la perfusion de 12 ml/h n'a pas été augmenté avant un arrêt dû à un EI, il faut redémarrer la perfusion au débit de 12 ml/h, taux standard de débit de perfusion initial. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans doubler ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

En cas d'EI sévère, la perfusion doit être interrompue et redémarrée au débit de 12 ml/h, une fois l'état du patient stabilisé. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans augmenter ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une réaction anaphylactique au médicament ».

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

En 2012, en France, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire (LL), dont 60% survenant chez l'homme¹. La LLC est une maladie du sujet âgé, avec un âge médian des patients au diagnostic de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44% des cas sont observés chez des patients de plus de 75 ans.

La LLC peut se transformer, dans 3 à 10% des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter.

Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

La classification de Binet² permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans³,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane d'environ 5 à 8 ans⁴,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 4 ans.

La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* a été associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B^{5,6,7}.

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2016.

² Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.

³ B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 78–84, 2015

⁴ Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

⁵ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

⁶ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111:5446-56.

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), en l'absence d'activité de la maladie, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Lorsqu'un traitement est entrepris, le choix dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique et de l'état général du patient.

Les recommandations de la SFH 2012⁸ et de l'ESMO 2017⁹ préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. Une recherche de mutation TP53 par analyse mutationnelle peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement :

- en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib ou l'association idelalisib + rituximab chez les patients inéligibles à l'ibrutinib. Le venetoclax a également une AMM en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B cependant la Commission de la transparence a considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication¹⁰. L'allogreffe de cellules souches peut également être proposée selon l'éligibilité.
- en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, et selon la présence ou non de comorbidités, la stratégie thérapeutique repose sur l'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R-Clb], rituximab + bendamustine [RB], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib (selon la Commission de la transparence uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose¹¹).

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, la mise en route d'une 2^{ème} ligne de traitement est basée sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations de l'ESMO 2017⁹ et du NCCN 2018¹², les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur :

- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax, qui dispose d'une AMM spécifique en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et à une immunochimiothérapie.

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53), l'ofatumumab et l'alemtuzumab sont des options thérapeutiques alternatives.

L'ESMO 2017 précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris si la rechute ou la progression survient au-delà de 24 mois à 36 mois en l'absence de délétion 17p/mutation TP53.

⁷ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013; 121:1403-12.

⁸ Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. Hématologie 2013; 19 (supp): 4-9.

⁹ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E-update (27 juin 2017). Disponible en ligne: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la transparence VENCLYXTO du 05/07/2017

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence IMBRUVICA du 08/02/2017

¹² NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 14 mars 2018.

Les recommandations de la SHF 2012⁸ sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]) et de l'inhibiteur du BCL-2 (venetoclax [AMM 2016]).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

La mise à disposition récente des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib et idelalisib) ainsi que du vénétoclax (inhibiteur de BCL-2) a permis une meilleure couverture du besoin. Néanmoins, il existe un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées tout particulièrement après échec des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B et de l'inhibiteur du BCL-2.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'AMM d'ARZERRA concerne les patients adultes ayant une LLC et double réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne de traitement.

L'immuno-chimiothérapie à base de fludarabine est le traitement standard en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53. Cependant en raison de l'introduction de nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique depuis l'obtention de l'AMM d'ARZERRA, la place de l'alemtuzumab (disponible en ATU) a été modifiée et est aujourd'hui marginale¹².

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ARZERRA sont donc à ce jour les traitements utilisés en 3^{ème} ligne et plus chez les patients en échec à une immuno-chimiothérapie de 1^{ère} ligne, sachant que le traitement de 2^{ème} ligne ne repose plus sur alemtuzumab.

D'après les recommandations de l'ESMO 2017⁹ et du NCCN 2018¹², en 3^{ème} ligne, le vénétoclax est le seul traitement à disposer d'une AMM après échec d'un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et d'une immuno-chimiothérapie. Des options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{3,9,12} notamment l'utilisation de l'inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B non utilisé à savoir ibrutinib ou idelalisib selon la situation ou l'alemtuzumab (disponible en ATU).

A noter qu'ARZERRA ayant une AMM chez les patients double réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab, l'alemtuzumab ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent d'ARZERRA.

NOM (DCI) Laboratoire	IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	ZYDELIG (idelasilib) Gilead	VENCLYXTO (vénétoclax) Abbvie France
CPT* identique oui / non	non	non	non
Indication	Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.	En association au rituximab dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.	En monothérapie pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
Date de l'avis	17/06/2015	17/06/2015	05/07/2017
SMR	Important	Important	Important
ASMR (Libellé)	Au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC en échec à au moins un traitement antérieur.	Au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC en échec à au moins un traitement antérieur.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
Prise en charge Oui/non	oui	oui	oui
Place dans la stratégie thérapeutique	IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.	ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie.	Dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3eme ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Non précisé
Royaume-Uni	OUI	Non précisé
Italie	OUI	Non précisé
Espagne	OUI	Non précisé
Belgique	OUI	Non précisé
Pays-Bas	OUI	Non précisé
Grèce	OUI	Non précisé
Irlande	OUI	Non précisé

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	06/10/2010 (inscription aux collectivités ARZERRA 100 mg) 22/06/2011 (inscription aux collectivités ARZERRA 1 000 mg – complément de gamme)
Indication	« Arzerra est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. »
SMR (libellé)	« 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 ».
ASMR (libellé)	« 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 ».
Etudes demandées par la CT	Néant
Principales données fournies	Etude pivot Hx-CD20-406 de phase II
Effectif	A la date de l'analyse intermédiaire, N=154 patients en échec ou intolérants à la fludarabine et à l'alemtuzumab dont 59 patients <u>réfractaires</u> au traitement par fludarabine et alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM)
Plan expérimental	Non comparative
Résultats sur le critère principal	Pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) sur une période de 24 semaines évalué selon un comité indépendant : 52% (80/154) [IC95% 41-62] dont 79 réponses partielles et 1 réponse complète.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/06/2011 (inscription aux collectivités ARZERRA 1 000 mg – complément de gamme)
Indication	« Arzerra est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. »
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	« Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats de l'analyse finale de l'étude Hx-CD20-406 de phase II non comparative (non précédemment évalués par la Commission).

9.1.1 Rappel des données cliniques déjà évaluées par la CT dans l'avis du 6 octobre 2010

L'évaluation de l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab a reposé sur une étude de phase II non comparative (étude Hx-CD20-406) ayant inclus 154 patients en échec ou intolérants à la fludarabine et à l'alemtuzumab, parmi lesquels 59/154 étaient réfractaires (population AMM). Les patients avaient reçu 5 traitements antérieurs en médiane.

Dans une analyse intermédiaire, prévue au protocole, le pourcentage de réponse globale sur une période de 24 semaines (critère de jugement principal) a été de 52% (80/154) dans l'ensemble de la population de l'étude et de 58% (34/59) dont 0% de réponse complète dans le sous-groupe de 59 patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de 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 des patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (population AMM), la médiane de survie sans progression a été de 5,7 mois et la médiane de survie globale de 13,7 mois.

9.1.2 Nouvelles données déposées par le laboratoire : analyse finale de l'étude pivot Hx-CD20-406 de phase II

L'analyse finale (03/07/2012) de l'étude pivot Hx-CD20-406 dans le sous-groupe de 95 patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM) parmi les 223 patients inclus (suivi médian non disponible), a conduit à des résultats semblables à ceux obtenus lors de l'analyse intermédiaire, à savoir :

- un pourcentage de réponse globale sur une période de 24 semaines (critère de jugement principal) de 49% dont 0% de réponse complète,
- une médiane de survie sans progression de 4,6 mois,
- et une médiane de survie globale de 13,9 mois.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Etude Hx-CD20-406

Les nouvelles données de tolérance sont issues de l'analyse finale de l'étude Hx-CD20-406 (03/07/2012).

A la date de l'analyse finale, dans le sous-groupe des patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab, 95% (90/95) des patients ont eu un événement indésirable (EI).

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été rapportés chez 16% 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 63% des patients (60/95) ont été le plus fréquemment :

- des infections (34%) : 36% des patients ont eu une infection grave de grade 3 ou 4. Des infections d'évolution fatale sont survenues chez 14% des patients.
- 33% des patients ont eu une infection nécessitant une hospitalisation de plus de 48h.
- une toxicité hématologique (16%) comme une neutropénie (9%) : 1 patient a eu une neutropénie de grade 3, 4 une neutropénie de grade 4 et 1 une neutropénie de grade 5. Deux cas de neutropénie fébrile ont également été rapportés.
- des troubles généraux et des réactions liées à la perfusion (10,5%).

9.2.2 Autres données

Une information de sécurité importante a été diffusée aux prescripteurs par l'ANSM en juillet 2014 concernant une réaction liée à la perfusion d'évolution fatale survenue au cours de la première administration d'ofatumumab chez un patient de 71 ans ayant une LLC et sans antécédent connu de maladie cardiaque. Le RCP a été mis à jour afin d'y faire figurer une possible évolution fatale des réactions liées à la perfusion.

9.2.3 Plan de gestion des risques européen (PGR) (version 14.1 du 22/11/2017)

Un nouveau signal de tolérance a été identifié depuis la dernière évaluation par la Commission, à savoir le risque de neutropénie.

Cet effet indésirable a été ajouté au PGR sur la liste des risques importants identifiés.

Les infections et les leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été requalifiées en risques importants identifiés (auparavant risques importants potentiels), sur la base notamment des cas rapportés en post-AMM et dans les essais cliniques menés avec l'ofatumumab.

Un total de 18 cas de LEMP (dont 12 médicalement confirmés) a été retrouvé dans la base de pharmacovigilance du laboratoire. Dans 12/18 cas, l'issue a été fatale. A noter que plusieurs patients recevaient également des traitements concomitants associés à un risque de LMP.

Tableau 1 : Points de suivi particulier pour ARZERRA

Risques identifiés importants	Réactions à la perfusion incluant le syndrome de relargage des cytokines
	Syndrome de lyse tumorale
	Occlusion intestinale
	Événements cardiovasculaires
	Infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et de réactivation du VHB
	Neutropénies
	Infections incluant leuco encéphalopathie multifocale progressive
Risques potentiels importants	Cytopénies (excluant les neutropénies)
	Réactions muco-cutanées sévères
	Effet sur l'immunisation, incluant les interactions avec les vaccins vivants
	Immunogénicité
	Effet d'un traitement concomitant par les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase sur la réponse à l'ofatumumab
	Modification du profil de tolérance associé au passage à la formulation avec le tampon acétate
Informations manquantes	Données limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes
	Données limitées chez les patients présentant d'autres comorbidités significatives incluant maladies cardiaque, rénale, hépatique, hématologique, gastro-intestinale, endocrine, pulmonaire, neurologique, cérébrale ou psychiatrique.
	Données limitées chez les patients non caucasiens
	Données limitées chez les patients avec un score de performance ECOG de 2
	Données limitées de tolérance à long terme

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude observationnelle, non comparative, rétrospective, à partir des dossiers médicaux de 103 patients ayant reçu l'ofatumumab seul ou en association entre septembre 2011 et novembre 2012 (étude post-AMM demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle). Cette étude a été réalisée dans 25 centres, tous membres du réseau ERIC (*European Research Initiative on CLL*) répartis dans 10 pays européens dont la France.

Les patients de l'étude étaient des hommes pour 69% d'entre eux (71/103). L'âge médian à l'instauration du traitement a été de 65 ans.

Les patients étaient au stade Binet C pour 62% d'entre eux. Parmi les 103 patients ayant reçu de l'ofatumumab, 53/103 patients (51%) avaient été traités à la fois par fludarabine et alemtuzumab et 22/103 patients (21,4%) étaient réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM).

Les patients avaient reçu 5 traitements antérieurs en médiane.

Le taux de meilleure réponse globale¹³ dans le sous-groupe des patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab a été de 13,6% (3/22) dont 0% de réponse complète. Les médianes de survie sans progression et de survie globale dans le sous-groupe des patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab ne sont pas disponibles.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé :

¹³ Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète, une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, une réponse partielle ou une réponse partielle nodulaire.

- les résultats de l'analyse finale de l'étude pivot Hx-CD20-406 de phase II
- une étude observationnelle, non comparative, réalisée dans 25 centres européens demandée par l'EMA dans le cadre de la levée de l'AMM conditionnelle initiale.

Dans l'analyse finale de l'étude pivot Hx-CD20-406 de phase II, réalisée le 03/07/2012 (suivi médian non disponible) et dans le sous-groupe de 95/223 patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM), les résultats ont été semblables à ceux obtenus lors de l'analyse intermédiaire (déjà évalués par la Commission), à savoir :

- un pourcentage de réponse globale sur une période de 24 semaines (critère principal) de 49% dont 0% de réponse complète,
- une médiane de survie sans progression de 4,6 mois,
- et une médiane de survie globale de 13,9 mois.

L'étude observationnelle, non comparative rétrospective a été réalisée à partir des dossiers médicaux de 103 patients ayant reçu l'ofatumumab seul ou en association entre septembre 2011 et novembre 2012. Dans cette étude 21,4% des patients étaient réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab (correspondant à la population de l'AMM). Le taux de meilleure réponse globale dans le sous-groupe des patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab a été de 13,6% (3/22) dont 0% de réponse complète. Les médianes de survie sans progression et de survie globale dans le sous-groupe des patients réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab ne sont pas disponibles.

Le profil de tolérance d'ARZERRA dans l'étude Hx-CD20-406 n'est pas modifié dans son analyse finale par rapport à l'analyse intermédiaire.

Néanmoins, de nouveaux signaux de tolérance ont été identifiés depuis la dernière évaluation par la Commission:

- le risque de neutropénie est désormais un risque important identifié dans le PGR
- les infections et les leucoencéphalopathies multifocales progressives ont été requalifiées en risques importants identifiés (auparavant risques importants potentiels), sur la base notamment des cas rapportés en post-AMM et dans les essais cliniques menés avec l'ofatumumab
- une réaction liée à la perfusion d'évolution fatale est survenue au cours de la première administration d'ofatumumab chez un patient de 71 ans sans antécédent connu de maladie cardiaque

Au total, les données d'efficacité et de tolérance d'ARZERRA restent limitées ; elles sont issues d'une analyse en sous-groupe d'une étude de phase II non comparative sur le taux de réponse globale. A la date de réalisation de l'étude pivot Hx-CD20-406 ayant évalué ARZERRA chez les patients à la fludarabine et à l'alemtuzumab (2006 à 2012), les inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B et le vénétoclax n'étaient pas disponibles. Aujourd'hui, ces molécules sont devenues les traitements de référence de la LLC en 2^{ème} ligne et plus. On ne dispose d'aucune donnée d'ARZERRA chez les patients en échec à ces molécules. L'AMM du médicament ne correspond plus au profil des patients traités aujourd'hui.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues principalement d'une étude non comparative, avec le taux de réponse globale comme critère de jugement principal, l'impact de l'ofatumumab sur la morbi-mortalité n'est pas démontré à ce jour.

La mise à disposition des antiCD20, puis des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B ainsi que du vénétoclax (inhibiteur de BCL-2) a modifié la stratégie thérapeutique de prise en charge à partir de la 2^{ème} ligne de traitement. Aucune donnée comparative d'ofatumumab par rapport à ces nouveaux traitements ou en traitement de recours après échec de ces traitements n'est disponible. En conséquence, l'ofatumumab n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Une étude de phase III est en cours dans le lymphome non-hodgkinien (LNH) indolent, en association à la bendamustine.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique et de l'état général du patient. Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), en l'absence d'activité de la maladie, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Les recommandations de la SFH 2012⁸ et de l'ESMO 2017³ préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. La Commission souligne qu'une recherche de mutation TP53 par analyse mutationnelle peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

Depuis l'obtention de l'AMM conditionnelle d'ARZERRA en 2010, des médicaments ont intégré l'arsenal thérapeutique, notamment les inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib et idelalisib).

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement^{3,9,12} :

- en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib ou l'association idelalisib + rituximab chez les patients inéligibles à l'ibrutinib. Le venetoclax a également une AMM en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B cependant la Commission de la transparence a considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication¹⁰. L'allogreffe de cellules souches peut également être proposée selon l'éligibilité.
- en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, et selon la présence ou non de comorbidités, la stratégie thérapeutique repose sur l'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R- Clb], rituximab + bendamustine [RB], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib (selon la Commission de la transparence uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose¹¹).

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, la mise en route d'une 2^{ème} ligne de traitement est basée sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations de l'ESMO 2017⁹ et du NCCN 2018¹², en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, chez les patients en échec d'une immuno-chimiothérapie, l'utilisation d'un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib en monothérapie ou idelalisib en association au rituximab) est le traitement standard. De plus, le vénétoclax est le seul traitement à disposer d'une AMM en 3^{ème} ligne et plus après échec d'un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et d'une immuno-chimiothérapie. Des options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{3,9,12} notamment l'utilisation de l'inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B non utilisé à savoir ibrutinib ou idelalisib selon la situation ou l'alemtuzumab (disponible en ATU).

L'ESMO précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris si la rechute ou la progression survient au-delà de 24 mois à 36 mois en l'absence de délétion 17p. Les recommandations de la SHF 2012⁸ sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]).

Place d'ARZERRA

La Commission souligne que l'AMM d'ARZERRA ne correspond plus au profil des patients traités aujourd'hui car le traitement de 2^{ème} ligne ne repose plus sur l'alemtuzumab.

Ainsi, prenant en compte à la fois :

- les données initiales et les nouvelles données fournies, de faible niveau de preuve,
 - l'évolution de la stratégie thérapeutique, avec l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique d'alternatives médicamenteuses recommandées à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (immunochimiothérapie, ibrutinib, idelasilib),
 - l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients réfractaires à un traitement à base de fludarabine,
- la Commission considère qu'ARZERRA n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie.
- ▶ ARZERRA n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (voir paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique:

Considérant les données déjà disponibles ainsi que les nouvelles données fournies, un impact d'ARZERRA en morbi-mortalité ou en qualité de vie n'est pas démontré.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARZERRA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE

Schéma de prémédication pour Arzerra

	LLC réfractaire			
Perfusion	1 et 2	3 à 8	9	10 à 12
Corticoïdes par voie intraveineuse (prednisolone ou équivalent)	100 mg	0 à 100 mg*	100 mg	50 à 100 mg**
Paracétamol par voie orale (acétaminophène)	1 000 mg			
Anti-histaminique par voie orale ou intraveineuse	50 mg de diphénhydramine ou 10 mg de cétirizine (ou équivalent)			
*Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes ou de ne pas administrer de corticoïdes, si aucun effet indésirable grave (EIG) lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s).				
** Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes, si aucun effet indésirable (EI) grave lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s).				