

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 juin 2015****ARZERRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion**

B/ 1 flacon (CIP : 34 009 577 117 9 5)

ARZERRA 1000 mg, solution à diluer pour perfusion

B/ 1 flacon (CIP : 34 009 579 489 0 0)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Ofatumumab
Code ATC (2014)	L01XC10 (agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée</u> : 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. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés, la Commission considère qu'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.
Place 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date initiale</u> : 19 avril 2010 (procédure centralisée ; rapporteur : Danemark) <u>Extension d'indication</u> : 30 juin 2014 <u>AMM conditionnelle : réévaluation annuelle</u> <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : Etude de phase IV, plan de gestion de risques, étude évaluant la sécurité et l'efficacité de l'ofatumumab comparé au choix du médecin chez les patients présentant une LLC réfractaire à la fludarabine avec une lymphadénopathie volumineuse.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date de désignation : 7 novembre 2008) Médicament de prescription réservée à certains spécialistes. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01C Autres antinéoplasiques L01CD Anticorps monoclonaux L01CD02 Ofatumumab
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités ARZERRA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'extension d'indication suivante : en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Le principe actif d'ARZERRA est l'ofatumumab, un anticorps monoclonal anti-CD20.

ARZERRA a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence dans l'indication de la LLC chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab et a obtenu un SMR modéré et une ASMR V.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LLC réfractaire :

ARZERRA est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (cf. RCP pour la posologie de la LLC réfractaire).

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. »

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.

Prémédication

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

- paracétamol (acétaminophène) par voie orale à la dose de 1 000 mg (ou équivalent), ainsi que,
- anti-histaminique par voie orale ou intraveineuse (50 mg de diphenhydramine ou 10 mg de cétirizine ou équivalent), ainsi que,
- corticoïde par voie intraveineuse (50 mg de prednisolone ou équivalent).

Si aucun effet indésirable (EI) grave n'est observé après la première et la seconde perfusion, le médecin pourra décider de diminuer ou d'arrêter la prémédication par corticoïde pour les perfusions suivantes.

Le schéma posologique recommandé est de 300 mg le premier jour, suivi de 1 000 mg une semaine plus tard, le huitième jour (cycle 1), puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle suivant, pendant un minimum de 3 cycles, jusqu'à obtention de la meilleure réponse au traitement, ou un maximum de 12 cycles (tous les 28 jours).

La meilleure réponse est la réponse clinique qui ne s'est pas améliorée à l'issue de 3 cycles supplémentaires de traitement.

Première perfusion

La première perfusion d'Arzerra doit être initiée à un débit de 12 ml/h. Pendant la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h.

Perfusions suivantes

Si la première perfusion ne s'est accompagnée d'aucun effet indésirable 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.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie d'évolution clinique hétérogène. On distingue les formes à évolution lente (stade Binet A) qui sont caractérisées par un pronostic vital peu modifié par rapport à celui de la population générale et qui, dans la plupart des cas ne nécessite pas de traitement, des formes évolutives (stade Binet A avec maladie active, B et C) avec engagement du pronostic vital en quelques mois à quelques années. La LLC demeure une maladie incurable.

La décision d'instaurer un traitement repose sur l'évolution clinique et la présence ou non de signes de maladie active. Les patients nécessitant un traitement sont les patients de stade A avec des critères objectifs de la maladie active, ainsi que les patients de stades B et C, excepté ceux ayant des cytopénies stables et modérées¹. Différents facteurs sont déterminants dans le choix du traitement dont l'état du patient (âge avancé, comorbidités) et la présence de facteurs biologiques de mauvais pronostic : en particulier, la présence de la délétion 17p doit systématiquement être recherchée avant l'initiation de tout traitement.

Le traitement de référence en 1^{ère} ligne chez les patients sans comorbidité significative et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic comme la délétion 17p est l'association rituximab/fludarabine/cyclophosphamide (protocole R-FC).

Il subsiste un besoin médical non couvert chez les patients atteints d'une LLC présentant des comorbidités. Ces derniers ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1^{ère} ligne (protocole à base de fludarabine à « pleine dose » qui est réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique). Selon les recommandations de la SFH 2012, les patients considérés comme inéligibles à la fludarabine en France sont les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère.

A ce jour, le chlorambucil et la bendamustine disposent d'une AMM en cas de morbidité associée et les combinaisons R-C1b (rituximab-chlorambucil) 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, récemment évalué par la Commission², est un traitement de première intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose.

¹ 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;9:4-9.

² Avis de GAZYVARO du 18 février 2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le chlorambucil et la bendamustine sont des traitements admis en 1ère ligne chez les patients atteints d'une LLC ayant des comorbidités. Leur association avec le rituximab, bien que recommandée, n'est pas validée par leurs AMM respectives. Il est à noter que l'obinutuzumab, récemment évalué par la Commission, est un comparateur pertinent en ce qui concerne l'association avec le chlorambucil.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	SMR Date de l'avis	ASMR (Libellé)
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	non	Leucémie lymphoïde chronique.	Important 05 janv. 2011	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
MABTHERA (rituximab) Roche	oui	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie	Important 27 janv. 2011	Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.
			important 25 mai 2011	MABTHERA en association à fludarabine/ cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités
GAZYVARO (Obinutuzumab) Roche	oui	Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose	Important 18 fév. 2015	En prenant en compte : - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.
LEVACT (bendamustine) Mundipharma	non	Traitement de première ligne de la LLC (stade Binet B ou C) des patients chez qui une poly-chimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.	Important 6 oct. 2010	LEVACT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au chlorambucil en termes d'efficacité dans le traitement des patients ayant une LLC lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indications	OUI/NON	Populations
Royaume-Uni	30 juin 2014	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.	Evaluation en cours	AMM
Allemagne			Oui	
Italie			Evaluation en cours	
Espagne			Evaluation en cours	
Etats-Unis	17 avril 2014	Ofatumumab in combination with chlorambucil, for the treatment of previously untreated patients with CLL for whom fludarabine-based therapy is considered inappropriate.	-	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif)	6 octobre 2010 Inscription
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	« 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. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'extension d'indication repose sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III COMPLEMENT 1 (OMB110911) ayant évalué l'ofatumumab en association au chlorambucil par rapport au chlorambucil en monothérapie. Ces données sont complétées par les résultats d'une étude de phase II non comparative (OMB115991) ayant évalué l'association ofatumumab/bendamustine.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude COMPLEMENT 1

L'étude COMPLEMENT 1 est une étude de phase III randomisée ouverte, en groupe parallèle, et multicentrique. Cette étude est toujours en cours.

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité de l'association ofatumumab/chlorambucil à celle du chlorambucil en monothérapie, en termes de survie sans progression à 12 mois, chez des patients atteints de LLC, non précédemment traités ou inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude COMPLEMENT 1.

Etude COMPLEMENT 1	
Dates et lieux	109 centres dans 16 pays : Belgique, Royaume-Uni, Allemagne, Pologne, Italie, Espagne, Grèce, Suède, Irlande, République Tchèque, Pays-Bas, Inde, Etats-Unis, Russie, Brésil, Canada. Période de recrutement : décembre 2008 à mai 2011. L'étude est toujours en cours (les patients ont été inclus dans la période de suivi de 5 ans).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans, - diagnostic confirmé de LLC, - LLC active et nécessitant un traitement, - pas de traitement préalable de la LLC, - non éligibles à la fludarabine pour des raisons incluant, mais ne se limitant pas à, un âge avancé ou à la présence de comorbidités
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - maladies infectieuses actives ou chroniques nécessitant un traitement systémique, sérologie positive pour l'hépatite B (Ag HBs positif) ou positivité connue au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), - maladies cliniquement significatives incluant maladies cardiaques ou cérébrovasculaires, antécédent ou présence d'autres tumeurs ou valeurs biologiques anormales indiquant une altération significative de la fonction rénale ou hépatique, - utilisation de glucocorticoïde, sauf si prednisone (ou médicament équivalent) administrée à des doses ≤ 25 mg/jour pendant moins de 7 jours pour des exacerbations non liées à la LLC, - infections ou toutes autres affections pouvant impacter le critère principal d'évaluation, - utilisation de stéroïdes à haute dose, quelle que soit l'indication.
Traitements administrés	<p>La randomisation des patients en deux groupes selon le schéma 1 :1 a été stratifiée sur l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans), le stade Binet (stade A, B ou C), le statut de performance ECOG (0-1 vs. 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe ofatumumab/chlorambucil (OCHL)</u> : pour chaque cycle de 28 jours de traitement, les patients recevaient : <ul style="list-style-type: none"> o 1 injection (IV) d'ofatumumab : 300 mg à J1, et 1000 mg à J8 pour le cycle 1, puis 1000 mg à J1 pour les cycles 2 à 12, o 1 dose (PO) de chlorambucil : 10 mg/m² de J1 à J7 pour les cycles 1 à 12, - <u>Groupe chlorambucil (CHL)</u> : pour chaque cycle de 28 jours de traitement, les patients recevaient 10 mg/m² de chlorambucil PO de J1 à J7 pour les cycles 1 à 12. <p>Les patients étaient traités au minimum 3 mois et jusqu'à la date de meilleure réponse, ou la progression de la maladie, dans la limite de 12 cycles.</p>

Etude COMPLEMENT 1	
	Lors de l'atteinte de la meilleure réponse ou d'un événement de progression de la maladie, les patients étaient suivis tous les trois mois jusqu'à 5 ans.
Critères de jugement principaux	Survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression ou du décès.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale : durée entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Taux de réponse globale : pourcentage de patients avec une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi), une réponse partielle nodulaire (nRP), ou une réponse partielle (RP) à la fin du traitement. - Durée de la réponse : durée entre la date de 1^{ère} réponse et la date de 1^{ère} progression documentée ou de décès. - Maladie résiduelle minimale (MRD : <i>minimal residual disease</i>)³ négative à la fin du traitement, définie par l'absence de lymphocytes de LLC dans le sang, - Délai de recours à une nouvelle alternative thérapeutique : durée entre la date de la randomisation et la date de prise d'un nouveau traitement - Qualité de vie évaluée par le questionnaire général QLQC30 et le questionnaire spécifique LLC QLQ-CLL-16, EQ5D.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - analyse statistique du critère principal (PFS) entre le groupe OCHL et le groupe CHL par un test du log-rank bilatéral ($\alpha=0,05$), stratifié selon l'âge, le stade Binet et le statut de performance ECOG. - analyse hiérarchisée des critères secondaires : la survie globale et le taux de réponse globale n'étaient testés que si le critère principal était statistiquement significatif. La différence de survie globale entre les deux groupes était analysée par un test du log-rank bilatéral stratifié. Le taux de réponse globale a été analysé en utilisant un test du Chi² ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Le nombre d'événements (progression ou décès) permettant de mettre en évidence, avec une puissance de 90 %, une augmentation de 50% de la médiane de survie dans le groupe OCHL (en considérant une médiane de survie de 27 mois dans ce groupe et de 18 mois dans le groupe CHL), était de 259 au total (test bilatéral, $\alpha=0,05$). En faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude de 10 %, le nombre de patients à inclure était de 444 et la durée totale de l'étude prévue de 55 mois.

Résultats

L'étude étant toujours en cours, les résultats présentés correspondent aux données disponibles à la date du 20 mars 2013, permettant l'analyse du critère principal à 12 mois.

Exposition au traitement

Au total, 447 patients ont été randomisés en deux groupes (population en intention-de-traiter, ITT) : groupe OCHL (n=221), groupe CHL (n=226). A la date du 20 mai 2013, 69 % des patients avaient terminé la période de traitement prévue au protocole ou étaient décédés. Le pourcentage d'arrêt de traitement a été de 26 % dans le groupe OCHL, et de 36 % dans le groupe CHL ; principalement en lien avec des événements indésirables (16 % et 14 % respectivement). Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 28,9 mois.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. L'âge moyen des patients était de 68 ans, et 69 % des patients avaient 65 ans ou plus ans. Environ 63 % des patients étaient des hommes. La plupart des patients inclus avaient un statut ECOG de 0 à 1 (91 %). Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2.

³ La maladie résiduelle minimale est définie par la persistance de lymphocytes de LLC dans le sang, détectables par des techniques ultrasensibles (cytométrie multicouleurs ou biologie moléculaire)

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude COMPLEMENT1.

	OCHL N=221 (%)	CHL N=226 (%)
Stade Binet, n (%)		
A	77 (35)	70 (31)
B	74 (33)	87 (38)
C	70 (32)	69 (31)
Présence de comorbidités, n (%)		
0	29 (13)	27 (12)
1	30 (14)	40 (18)
≥2	162 (73)	159 (70)
Score CIRS-G*, n (%)		
≤6	68 (31)	68 (30)
>6	153 (69)	158 (70)
Statut de mutation IgV_H		
Non muté, n (%)	114 (57)	113 (56)
β2-microglobuline >3500 µg/L, n (%)	153 (71)	169 (78)
Délétion 17p, n (%)	10 (5)	17 (8)
Délétion 11 q, n (%)	40 (19)	24 (11)
CD 20 en dessous de la limite inférieure de la normale, n (%)	209 (97)	211 (95)
ZAP-70		
Positif	81 (39)	80 (38)
Intermédiaire	75 (36)	85 (40)
Négatif	52 (25)	48 (23)

* Le score CIRS (Cumulative illness rating scale) est une échelle (score de 0 à 56, un score élevé traduisant une morbidité très sévère) utilisée en pratique clinique permettant d'évaluer de façon globale les comorbidités chez les personnes âgées ; ce score est prédictif des événements suivants : mortalité, hospitalisation en urgence, augmentation de la durée de séjour, polymédication, diminution de l'autonomie fonctionnelle, qualité de vie (atteinte respiratoire).

Résultats sur les critères de jugement

A l'issue d'un suivi médian des patients de 29 mois pour le groupe OCHL et 28 mois pour le groupe CHL (recueil au 20 mars 2013), la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 22,4 mois dans le groupe OCHL et de 13,1 mois dans le groupe CHL, soit un gain absolu de 9,3 mois en faveur du groupe OCHL (Tableau 3).

En termes de critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes pour la survie globale avec 34 décès dans le groupe OCHL et 40 dans le groupe CHL. Le taux de réponse globale a été supérieur dans le groupe OCHL (82 % dont 12 % de réponse complète) par rapport au groupe CHL (69 % dont 1 % de réponse complète).

Parmi les critères de jugement secondaires issus de l'analyse non hiérarchisée :

- la maladie résiduelle minimale était négative chez 12 % des patients du groupe OCHL versus 4 % des patients du groupe CHL ;
- la durée médiane de réponse était de 22,1 mois versus 13,2 mois respectivement ;
- le délai de recours à un nouveau traitement était de 39,8 mois versus 24,7 mois ;
- les différences de scores de qualité de vie entre les groupes ont été comprises entre 1 et 8 points sur 100 et évaluées lors du 7^{ème} cycle chez environ 50 patients par groupe.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement

	OCHL N=221	CHL N=226	p-value du test du log-rank stratifié*	HR ajusté* IC 95 %
Critère de jugement principal				
Patients avec événements à 28,9 mois de médiane de suivi, n (%)	136 (62)	151 (67)		
Médiane de survie sans progression (mois)	22,4	13,1	p<0,001	0,57 [0,45;0,72]
Premier événement présenté, n (%)				
<i>Décès</i>	12 (5)	10 (4)		
<i>Progression de la maladie</i>	124 (56)	141 (62)		
<i>Censure**</i>	72 (33)	40 (18)		
Critères de jugement secondaires				
Patients décédés à 28,9 mois de médiane de suivi, n (%)	34 (15)	40 (18)	p=0,67	0,91 [0,57;1,43]
Taux de réponse globale, n (%)	182 (82)	155 (69)	p=0,001***	OR=2,16 [1,36;3,42]
<i>RC</i>	27 (12)	3 (1)		
<i>RCi</i>	5 (2)	0		
<i>RP</i>	149 (67)	152 (67)		

*stratification/ajustement sur l'âge, le stade Binet et le statut de performance ECOG.

**sujet vivant et sans progression

***test de Cochran-Mantel-Haenzel

9.1.2 Etude de phase II OMB155991

L'étude OMB155991 est une étude de phase II ouverte, non comparative et multicentrique. Cette étude est toujours en cours.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'association ofatumumab/bendamustine, en termes de taux de réponse globale à 6 mois, chez des patients atteints de LLC, non précédemment traités ou inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez des patients en rechute de leur traitement le plus récent pour la LLC. Ce second sous-groupe de patients ne correspond pas à l'indication de l'AMM et ne sera pas décrit.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Méthodes de l'étude OMB155991.

Etude OMB155991	
Dates et lieux	21 centres dans 8 pays : Pologne, République Tchèque, Belgique, Espagne, Grèce, Italie, Etats-Unis, Russie. Période de recrutement : mars 2012 à juin 2012. L'étude est toujours en cours (les patients ont été inclus dans la période de suivi de 3 ans).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥18 ans, - diagnostic confirmé de LLC, - LLC active et nécessitant un traitement, - pas de traitement préalable de la LLC, et non éligibles à la fludarabine pour des raisons incluant, mais ne se limitant pas à, un âge avancé ou à la présence de comorbidités - ou rechute de leur traitement le plus récent pour la LLC (population ne faisant pas partie de l'indication de l'AMM).

Etude OMB155991

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de transplantation de cellule souche autologue ou allogénique ; - anémie hémolytique auto-immune active ou un purpura thrombocytopenique idiopathique nécessitant un traitement par corticoïdes à des doses > 25 mg de prednisone (ou un traitement équivalent) ou par chimiothérapie. - transformation connue de la LLC (exemple, syndrome de Richter) ou un envahissement connu du système nerveux central par la LLC ; - utilisation de glucocorticoïdes, sauf si prednisone (ou équivalent) administré à des doses ≤ 25 mg/jour pendant < 7 jours pour des exacerbations non liées à la LLC, - sérologie positive pour l'hépatite B.
Traitements administrés	<p>Chaque patient a reçu au maximum 6 cycles de 28 jours de traitement comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 perfusions IV d'ofatumumab : 300 mg à J1 et 1000 mg à J8 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 pour les cycles 2 à 6 ; - 12 perfusions IV de bendamustine : 1 perfusion à J1 et J2 de chaque cycle. Les patients avec une LLC non précédemment traitée recevaient la bendamustine à la dose initiale de 90 mg/m² et les patients en rechute pour la LLC recevaient la bendamustine à la dose initiale de 70 mg/m². <p>Lors de l'atteinte de la meilleure réponse ou d'un événement de progression de la maladie, les patients étaient suivis tous les trois mois jusqu'à 3 ans.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale : pourcentage de patients avec une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi), une réponse partielle nodulaire (nRP), ou une réponse partielle (RP) à la fin du traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale : durée entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression ou du décès. - Durée de la réponse : durée entre la date de 1^{ère} réponse et la date de 1^{ère} progression documentée ou de décès. - Maladie résiduelle minimale (MRD : <i>minimal residual disease</i>) négative à la fin du traitement, définie par l'absence de lymphocytes de LLC dans le sang, - Délai de recours à une nouvelle alternative thérapeutique : durée entre la date de la randomisation et la date de prise d'un nouveau traitement.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune hypothèse d'analyse n'a été émise.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	<p>L'inclusion de 40 patients dans la sous-population non précédemment traitée permettait d'obtenir, avec une puissance de 90 %, un intervalle de confiance à 95 % compris entre 76 et 97 % pour un taux de réponse globale de 90 %.</p>

Résultats

L'étude étant toujours en cours, les résultats présentés correspondent aux données disponibles à la date du 28 février 2013.

Exposition au traitement

Au total, 44 patients atteints d'une LLC non précédemment traités et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ont été inclus. A la date du 28 février 2013, 39 patients avaient terminé la période de traitement prévue au protocole.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 63 ans (±10), et 45 % des patients avaient 65 ans ou plus ans. Environ 66 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients inclus avaient un statut ECOG de 1 (64 %). Le nombre de patients avec une maladie de stade A, B et C à l'inclusion selon la classification de Binet était respectivement de 13 (30%), 19 (43%) et 12 (27%). Deux (5%) patients présentaient la délétion 17p. La majorité des patients (82%) avait 2 comorbidités ou plus. Environ 64% des patients avaient un score CIRSG > 6.

Résultats sur les critères de jugement

Après une durée médiane de suivi de 8,5 mois, le taux de réponse globale de l'association ofatumumab/ bendamustine pour les patients non préalablement traités et inéligibles à la

fludarabine a été de 95% (42/44 patients ; IC95% : [84,53 ; 99,44]), avec un taux de réponse complète de 43% (19/44 patients).

A la date du 28 février 2013, aucun décès n'a été rapporté et un patient a eu une progression de la maladie, ne permettant pas d'évaluer les critères secondaires au protocole à cette date.

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Issues des études cliniques

L'analyse du profil de tolérance d'ARZERRA a été effectuée sur les données de tolérance disponibles :

- jusqu'au 20 mars 2013 pour l'étude COMPLEMENT 1,
- jusqu'au 28 février 2013 pour l'étude OMB115991.

Etude COMPLEMENT 1

Dans l'étude COMPLEMENT 1, 444 patients ont reçu au moins un cycle de traitement. La durée médiane sous traitement a été de 159 jours dans le groupe OCHL.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 95 % dans le groupe OCHL et de 89 % dans le groupe CHL.

L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été de 84% dans le groupe OCHL et de 65 % dans le groupe CHL ; les plus fréquents ont été :

- des neutropénies : 26 % dans le groupe OCHL versus 16 % dans le groupe CHL,
- des éruptions cutanées : 18 % versus 4 %,
- des nausées : 16 % versus 21 %,
- des thrombocytopénies : 12 % versus 21 %.

Les événements indésirables liés au traitement typiquement associés aux réactions liées à la perfusion (éruption cutanée, fièvre, prurit, dyspnée, hypotension, et urticaire) ont été rapportés à des taux plus élevés dans le bras OCHL, avec une incidence de 4 à 9 % dans le groupe OCHL et inférieure à 1 % dans le groupe CHL.

Les événements indésirables ont entraîné une interruption ou un arrêt du traitement chez 69 % des patients du groupe OCHL et chez 28 % des patients du groupe CHL. L'arrêt a été définitif chez respectivement 14 et 13 % des patients.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables de grade ≥ 3 a été de 60 % dans le groupe OCHL et de 45 % dans le groupe CHL, principalement des neutropénies, plus fréquentes dans le groupe OCHL (26 % versus 15 %), des thrombocytopénies, plus fréquentes dans le groupe CHL (5 % versus 10 %) et des anémies (5 % dans chaque groupe).

L'incidence des événements indésirables graves a été de 39 % dans le groupe OCHL et de 31 % dans le groupe CHL ; ils étaient liés au traitement pour un pourcentage comparable de patients dans les deux groupes (15 % versus 13 %).

Il est à noter que l'incidence des événements cardiaques (OCHL : 9 % et CHL : 6 %) dont les événements graves (6 % versus 3 %) a été plus élevée dans le groupe OCHL que dans le groupe CHL.

Trois patients dans le bras OCHL et 2 patients dans le bras CHL ont eu des événements indésirables (principalement des infections) d'évolution fatale liés au traitement d'étude.

Etude OMB115991.

Dans l'étude de phase II OMB115991 évaluant l'association ofatumumab/bendamustine, 39 patients ont reçu au moins un cycle de traitement.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 98 % (43 patients), lié au traitement pour 95 % des patients (n=42). Les plus fréquents ont été des neutropénies (48 %), des nausées (36 %) et des éruptions cutanées (23 %).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables de grade ≥ 3 a été de 57 %, principalement des neutropénies (36 %) et des éruptions cutanées (5 %).

L'incidence des événements indésirables graves a été de 34 %, avec le plus fréquemment des anémies, une fièvre, une réaction liée à la perfusion et une neutropénie dans un pourcentage allant de 5 à 7 %.

Quatre patients n'ont pas reçu entièrement la dose de 300 mg en raison de réactions liées à la perfusion.

Aucun événement indésirable grave n'a conduit au décès du patient.

9.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables rapportés pour le traitement selon leur fréquence ont été :

- très fréquents ($\geq 1/10$) : infections des voies respiratoires basses, incluant pneumonies, infections des voies respiratoires hautes, neutropénie, anémie, nausées, rash, fièvre ;
- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : sepsis, infection à herpès virus, infection urinaire, neutropénie fébrile, thrombocytopenie, leucopénie, réactions anaphylactoïdes, hypersensibilité, tachycardie, hypotension, hypertension, bronchospasme, hypoxie, dyspnée, gêne thoracique, douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale, diarrhée, urticaire, prurit, rougeurs, douleur dorsale, syndrome de relargage des cytokines, tremblements, frissons, hyperhidrose, fatigue ;
- peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : agranulocytose, troubles de la coagulation, érythroblastopénie, lymphopénie, choc anaphylactique, syndrome de lyse tumorale, occlusion de l'intestin grêle ;
- rare : Infection par le VHB et réactivation du VHB.

09.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'extension d'indication pour ARZERRA repose sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III COMPLEMENT 1 (OMB110911) ayant évalué l'ofatumumab en association au chlorambucil par rapport au chlorambucil en monothérapie. Ces données sont complétées par les résultats d'une étude de phase II non comparative (OMB115991) ayant évalué l'association ofatumumab/bendamustine.

L'étude COMPLEMENT 1, dont la phase de suivi est toujours en cours, a inclus 447 patients atteints d'une LLC non préalablement traitée et inéligibles à la fludarabine, et randomisés en deux groupes : ofatumumab associé au chlorambucil (OCHL, n=221) et chlorambucil en monothérapie (CHL, n=226). A l'issue d'un suivi médian des patients de 28,9 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal), a été d'environ 22 mois dans le groupe OCHL et de 13 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]).

En termes de critères secondaires, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes pour la survie globale avec 34 décès dans le groupe OCHL et 40 dans le groupe CHL. Le taux de réponse globale (comprenant les réponses complètes, ou complètes avec récupération incomplète de la moelle osseuse, ou encore partielles et partielles nodulaires) a été supérieur dans le groupe OCHL (82 % dont 12 % de réponse complète) par rapport au groupe CHL (69 % dont 1 % de réponse complète). Du fait d'un nombre important de données manquantes, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'évaluation de la qualité de vie dans cette étude.

L'étude de phase II (OMB115991), non comparative en ouvert, a inclus 44 patients atteints de LLC non précédemment traitée et inéligibles à la fludarabine, dont la majorité a reçu 6 cycles de l'association ofatumumab/bendamustine. Après une durée médiane de suivi de 8,5 mois, le taux de réponse globale de l'association ofatumumab/bendamustine pour les patients non préalablement traités et inéligibles à la fludarabine 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

sur cette durée médiane de suivi et un patient a eu une progression de la maladie, ne permettant pas d'évaluer les critères secondaires au protocole à cette date.

Les principaux événements indésirables de grades ≥ 3 ont été des neutropénies, plus fréquentes dans le groupe OCHL de l'étude COMPLEMENT 1 (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 %).

Remarques :

Il est à noter que l'étude COMPLEMENT 1 ne comprenait pas de bras comparateur de type rituximab-chlorambucil, l'utilisation d'un schéma sans anti-CD20 comme le chlorambucil seul chez un patient atteint de LLC avec des comorbidités pouvant être considérée comme non optimale. L'absence de comparaison à des comparateurs pertinents et actuellement utilisés dans les deux études ayant évalué chacune des associations pose des problèmes de transposabilité des résultats et ne permet pas de hiérarchisation des traitements dans la stratégie thérapeutique.

09.4 Programme d'études

ARZERRA est en cours d'évaluation dans la LLC chez des patients en rechute (étude OMB110913) et en traitement à long terme (étude OMB112517) chez les patients qui ont répondu à un traitement d'induction en rechute d'une LLC. Ces études sont terminées.

Une étude est en cours de développement et évaluera l'efficacité de l'ofatumumab en association à la bendamustine par rapport à la bendamustine en monothérapie (étude OMB110918), dans le lymphome non hodgkinien. Dans cette indication, l'efficacité de l'ofatumumab en monothérapie sera comparée au rituximab seul (OMB113676).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il subsiste un besoin médical non couvert chez les patients atteints d'une LLC présentant des comorbidités. Ces derniers ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1ère ligne (protocole à base de fludarabine à « pleine dose » qui est réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique). Selon les recommandations de la SFH 2012, les patients considérés comme inéligibles à la fludarabine en France sont les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère.

Selon ces mêmes recommandations, écrites avant l'enregistrement des nouveaux traitements anti-CD20, chez les patients atteints de LLC non éligibles à la fludarabine en traitement de première intention (du fait de comorbidités), l'une des options thérapeutiques est l'association du rituximab au chlorambucil (protocole R-Clb). Le chlorambucil en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne, mais bien qu'il soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10%). Ainsi, l'ajout du rituximab au chlorambucil a été préconisé, l'amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12%.

Le chlorambucil ainsi que la bendamustine disposent d'une AMM en cas de morbidité associée et 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 l'ESMO datant de 2011 préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines⁴ de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

- obinutuzumab +chlorambucil,
- ofatumumab + chlorambucil,
- rituximab + chlorambucil,
- bendamustine +/- rituximab.

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.

Il convient de rappeler que suite à la notification de cas d'infection par le VHB et de réactivation du VHB observés chez des patients traités par des anticorps monoclonaux anti-CD20, tous les patients doivent dorénavant faire l'objet d'un dépistage de l'infection par le VHB, avant l'initiation d'un traitement par ofatumumab⁵.

- les patients présentant une hépatite B active (AgHBs positif) ne doivent pas être traités par ofatumumab.
- pour les patients présentant un antécédent d'hépatite B (une sérologie positive pour l'hépatite B mais AgHBs négatif), un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le VHB.
- pour les patients présentant une réactivation du VHB sous ofatumumab, le traitement par ofatumumab doit être immédiatement interrompu, de même que toute autre chimiothérapie concomitante et un traitement approprié doit être instauré.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ La leucémie lymphoïde chronique (LLC) engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ **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.**

▮ Intérêt de santé publique :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un poids sur la santé publique modéré ; le poids correspondant aux LLC affectant les patients naïfs de traitement et non éligibles, du fait de leurs comorbidités, à un traitement par fludarabine à pleine dose reste 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 (3ème Plan National de Lutte contre le Cancer 2014-2019).

⁴ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

⁵ Ofatumumab (ARZERRA®) – le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement - Lettre aux professionnels de santé. Décembre 2013. Disponible sur le site de l'ANSM [<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ofatumumab-ARZERRA-R-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-VHB-doit-etre-realise-avant-l-initiation-du-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>].

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact modéré de l'ofatumumab en association au chlorambucil sur la survie sans progression par rapport aux thérapeutiques usuelles utilisées dans cette indication. L'impact sur la survie globale (la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans aucun des groupes) et la qualité de vie par rapport au comparateur (chlorambucil) ne sont pas quantifiables. En raison d'une étude non comparative, l'impact de l'association ofatumumab/bendamustine ne peut être quantifié.

L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est acceptable.

Aussi, l'ofatumumab en association avec le chlorambucil apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique identifié. La réponse au besoin de santé publique pour l'association ofatumumab/bendamustine ne peut être qualifiée.

En conséquence, il est attendu un impact sur la santé publique pour ofatumumab en association avec le chlorambucil, dans le traitement des LLC. Cet impact ne peut être défini pour l'association ofatumumab/bendamustine.

Du fait du nombre limité de patients concernés en France, l'impact sur la santé publique de l'association ofatumumab/chlorambucil est faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARZERRA est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés, la Commission considère qu'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.

011.3 Population cible

La population cible d'ARZERRA dans cette indication correspond à l'ensemble des patients atteints d'une LLC relevant d'un traitement de première ligne et inéligibles à un traitement par fludarabine.

En 2012, l'incidence de la LLC en France était estimée à 4 464 nouveaux cas⁶.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, correspondant aux patients relevant d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1790 patients par an⁷.

La proportion de patients atteints d'une LLC active, non précédemment traitée, avec comorbidités peut être estimée par le nombre de patients traités par chlorambucil (en monothérapie ou en association avec le rituximab). Selon avis d'experts, environ la moitié (50%) des patients présente un âge de plus de 65 ans et/ou des facteurs de comorbidités⁸.

Au total, la population cible est estimée à environ 1 000 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités l'indication et aux posologies de l'AMM.

⁶ INCa. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, Janvier 2014. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>

⁷ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008;81:253-8.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CHLORAMINOPHENE du 5 janvier 2011.