



### Dénomination générique

(commerciale) : Alemtuzumab (MabCampath®)

**Fabricant :** Ilex Pharmaceuticals (distribué par Berlex)

**Indication :** Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) chez des malades traités par un alkylant qui n'ont pas répondu à la fludarabine<sup>1</sup>.

**État actuel :** En mai 2001, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a approuvé l'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)<sup>2</sup>. Au Canada, le médicament est actuellement sous examen par Santé Canada, dont l'approbation est imminente. L'alemtuzumab est disponible dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada (entretien personnel du 13 novembre 2003 avec le D<sup>r</sup> Jean Louis Stril, Berlex Canada, Montréal).

**Description :** L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52. Celle-ci est un antigène membranaire exprimé à la surface des leucocytes (lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes, macrophages, thymocytes et granulocytes) ainsi qu'à la surface d'autres cellules, comme les cellules épidermiques. En vertu d'une hypothèse, l'efficacité de l'alemtuzumab contre les cellules cancéreuses qui expriment la glycoprotéine CD52 tiendrait à sa liaison avec ces cellules et à leur destruction par une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'un des cancers où cette théorie s'applique est la leucémie lymphoïde chronique (LLC), où 95 % des malades présentent une accumulation de cellules B qui expriment CD52<sup>3</sup>. Le médicament est administré par perfusion intraveineuse en deux heures à la dose de 30 mg trois fois par semaine pendant 12 semaines. Afin de réduire au minimum la nocivité reliée à la perfusion, le traitement par l'alemtuzumab devrait commencer à une dose de 3 mg, et cette dose augmente progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 10 mg par jour, puis jusqu'à 30 mg par jour. La demi-vie du médicament est d'environ 12 jours. La concentration sanguine, qui oscille entre une valeur minimale et une valeur maximale, augmente progressivement pendant les premières semaines de traitement pour atteindre l'état stationnaire vers la sixième semaine, quoique cela varie d'un patient à un autre<sup>1</sup>.

**Traitements existants :** Le chlorambucil, agent alkylant, par la voie orale constitue le traitement de première intention de la LLC-B. La fludarabine, analogue purique, est utilisée chez des malades traités auparavant pour la LLC-B. En général, le taux de réponse obtenu par cette thérapie est de 50 %, la réponse complète étant observée chez 15 % des malades. La chimiothérapie combinée, utilisée dans le traitement de la maladie avancée, permet d'obtenir des taux de réponse variant de 40 % à 80 %. Au nombre des régimes de polychimiothérapie figurent celui de la cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone (COP), celui de la cyclophosphamide, de la doxorubicine à basse dose, de la

# Médicament émergent

## ALEMTUZUMAB



vincristine et de la prednisone (CHOP), et celui de la cyclophosphamide, de la doxorubicine et de la prednisone (CAP). La cladribine, autre analogue purique, a également été utilisée en cas de LLC-B réfractaire ou récidivante. La transplantation de moelle osseuse est d'utilité limitée étant donné que, en règle générale, les personnes atteintes de LLC-B sont âgées ou présentent une atteinte de la moelle<sup>4</sup>.

**Coût :** Selon le site Web du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, le coût de l'ampoule de 30 mg serait de 650 \$ au Canada. Aux États-Unis, le prix va de 1 734 \$US à 2 432 \$US l'ampoule<sup>5</sup>.

**Données probantes :** Un essai clinique<sup>6</sup> prospectif, multicentrique et non contrôlé a recruté 93 personnes souffrant de LLC-B, traitées auparavant par un alkylant et réfractaires à la fludarabine. Par suite de la phase d'augmentation progressive de la dose, le médicament a été administré à la dose voulue de 30 mg par la voie intraveineuse trois fois par semaine pendant 12 semaines. L'âge médian des participants est de 66 ans (fourchette de 32 à 86); chez 71 personnes (76 %), la maladie en est au stade avancé [n=16 (17 %) de stade III et n=55 (59 %) de stade IV]. Si la maladie progressait ou disparaissait après quatre à huit semaines de traitement ou en l'absence d'amélioration par suite de huit semaines de traitement, le médicament était cessé. À la fin du traitement, les malades considérés comme étant des répondeurs ou ceux dont la maladie était stable ont été suivis chaque mois pendant six mois, puis aux trois mois. Le taux de réponse objective constitue le principal critère de jugement (réponse complète plus réponse partielle), comme l'a défini en 1996 le National Cancer Institute Working Group (NCIWG)<sup>7</sup>.

Dans l'ensemble, 65 personnes (70 %) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin<sup>6</sup>, alors que 20 (23 %) ont dû interrompre le traitement pour cause d'effets indésirables<sup>2</sup>. Trente et une personnes (33 % ; IC de 95 % : 23 % à 43 %) sont considérées comme des répondeurs (deux ont manifesté une réponse complète, tandis que 29 ont présenté une réponse partielle)<sup>6</sup>. Des réponses ont été observées dans tous les groupes pronostiques, sauf chez les malades dont le *performance status* selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) était de deux au moment de référence<sup>3</sup>. Le délai de réponse médian est de 1,5 mois (gamme de 0,4 à 3,7), et la durée de réponse médiane est de 8,7 mois (gamme de 2,5 à >22,6). La survie médiane est de 16 mois (IC de 95 % : 11,8 à 21,9).

Un essai clinique de suivi, non contrôlé, a été publié sous forme de résumé<sup>8</sup>. L'alemtuzumab à raison de 30 mg est administré par la voie intraveineuse trois fois par semaine pendant 12 semaines ou jusqu'à ce que la réponse maximale se manifeste, selon l'éventualité la plus rapprochée. Les données disponibles sur l'efficacité concernent 152 personnes souffrant de LLC-B. En vertu des critères du NCIWG, 43 % des malades manifestent une réponse objective (5 % présentent une réponse complète, alors que 38 % présentent une réponse partielle).

# Médicament émergent

## ALEMTUZUMAB



D'autres données sur la réponse objective proviennent d'un essai clinique publié comptant 24 personnes<sup>9</sup> réfractaires à la fludarabine et d'une autre étude d'un sous-groupe de 32 personnes (provenant d'une plus vaste étude de 125 personnes) traitées par un alkylant mais en vain. Ces renseignements paraissent dans la monographie américaine du produit et dans le site Web de la FDA<sup>1,2</sup>. Dans l'essai clinique publié et dans le sous-groupe de personnes souffrant de LLC, les taux de réponse globale sont respectivement de 29 % (IC de 95 % : 11 à 47) et de 21 % (IC de 95 % : 8 à 33), une réponse partielle dans tous les cas.

Quatre autres études publiées englobant 90 personnes atteintes d'un lymphome des cellules B ou T, le taux de réponse globale varie de 31 % à 67 % (la réponse de 67 % est observée chez quatre des six patients d'une étude)<sup>10-13</sup>. D'autres essais cliniques examinant l'alemtuzumab dans la LLC rebelle sont présentés sous forme de résumé<sup>14-20</sup>. Par ailleurs, certaines études se penchent sur l'utilisation de l'alemtuzumab en administration sous-cutanée<sup>15,21,22</sup>.

Deux comptes rendus d'essai publiés et trois essais cliniques publiés sous forme de résumé de conférence font état de l'utilisation de l'alemtuzumab en première intention dans le traitement de la LLC<sup>15,22-25</sup>. Dans quatre essais cliniques de petite envergure, dont deux publiés intégralement, l'alemtuzumab est utilisé pour traiter la maladie résiduelle par suite de chimiothérapie<sup>26-29</sup>. En outre, quatre petites études, dont deux publiées intégralement, examinent la thérapie combinée faisant intervenir le rituximab ou la fludarabine dans le traitement de la LLC réfractaire ou récidivante<sup>30-33</sup>.

### Effets indésirables :

Des 28 (30 %) décès survenus durant l'essai clinique<sup>6</sup> prospectif, multicentrique et non contrôlé ou durant les 180 jours de suivi, 14 décès (15 %) seraient attribuables à l'usage du médicament<sup>2</sup>. Tous ces décès ont pour cause une cytopénie et, dans la plupart des cas, une infection opportuniste découlant de la cytopénie. Toujours dans cet essai clinique, 65 incidents indésirables graves chez 46 personnes ont été signalés. De ces incidents, 49 seraient reliés à l'emploi du médicament. La plupart des incidents indésirables graves ont été provoqués par une infection opportuniste (29 cas). Les autres effets indésirables sont dus à la perfusion (dix incidents), à la neutropénie fébrile (16 incidents) ou sont d'ordre hématologique (12 incidents). Compte tenu que l'immunosuppression peut persister plusieurs mois après la fin du traitement, l'antibioprophylaxie (p. ex., cotrimoxazole et fampiclovir) est impérative<sup>3</sup>.

Les effets indésirables dus à la perfusion, comme le frisson solennel, la fièvre, les nausées, le vomissement et le rash, sont les effets indésirables les plus fréquents (90 % des malades ont mentionné au moins l'un de ces symptômes). Le traitement a dû être interrompu chez 6 % des personnes<sup>1,6</sup>. Les réactions liées à la perfusion, à l'exception du



rash, ont diminué d'intensité au fil du temps, et il a été possible de les réduire au minimum en administrant un antihistaminique, de l'acétaminophène ou un corticostéroïde par la voie orale avant le traitement<sup>3,6</sup>. De la dyspnée (28 %), de l'hypotension (17 %) et de l'hypoxie (3 %) ont également été rapportées<sup>6</sup>.

### Commentaire :

La LLC, qui représente de 25 % à 30 % des leucémies, frappe principalement les personnes de plus de 50 ans. L'alemtuzumab a été autorisé aux États-Unis en 2001 à titre de traitement de dernier recours de la LLC-B déjà traitée par un alkylant et réfractaire à la fludarabine. L'approbation de l'utilisation du médicament est fondée sur les renseignements issus de deux essais cliniques non contrôlés indiquant un taux de réponse objective de 33 %<sup>6</sup>. Ces essais cliniques font également état de décès et d'une morbidité grave liés au médicament, quoique cette toxicité puisse être jugée acceptable étant donné le caractère malin de la maladie<sup>3</sup>.

Aucune donnée probante directe issue d'essais cliniques contrôlés ne démontre que le médicament prolonge la survie comparativement aux médicaments de première ou de deuxième intention, seuls ou combinés avec lui. Toutefois, l'approbation du médicament aux États-Unis était conditionnelle à ce que le fabricant mène une étude comparative avec le chlorambucil chez 284 malades non traités auparavant dont la maladie progresse<sup>3</sup>. Il sera plus facile de préciser la place de l'alemtuzumab dans le traitement de cette maladie lorsque les résultats de cet essai clinique seront connus.

### Références :

1. *Campath® (alemtuzumab)* [product monograph]. Richmond (CA): Berlex Laboratories; 2002 Jan.
2. Brorson K, Schechter G, Green M, Gnecco C, Johnson JL, Lange W, et al. *Campath1H (Alemtuzumab)* [powerpoint presentation]. Rockville (MD): Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2001. Available: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3671s2\\_02\\_schechter/sld001.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3671s2_02_schechter/sld001.htm).
3. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alemtuzumab. *Drugs* 2003;63(12):1229-43.
4. Takemoto MH, Chi M. Hematologic malignancies. In: *Hematology and oncology* [Pharmacotherapy self-assessment program book 10]. 4th ed. Kansas City (MO): American College of Clinical Pharmacy; 2003. p.79-112. Available: <http://www.accp.com/pod/p4b10pre04.pdf>.
5. *Report on new patented drug MAbCampath*. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2004. Available: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/MAbCampath-e21NVD-6162003-6744.pdf> (accessed 2003 Nov 18).
6. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99(10):3554-61.
7. Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol* 1988;29(3):152-63.
8. Rai KR, Keating MJ, Coutre S, Rizzieri DA, on behalf of the Campath Study Group. Patients with refractory B-CLL and T-PLL treated with alemtuzumab (Campath®) on a compassionate basis. A report on efficacy and safety of CAM 511 trial. *Blood* 2002;100 Pt 1:802a.
9. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3891-7.



10. Ferrajoli A, O'Brien SM, Cortes JE, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, et al. Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* 2003;98(4):773-8.
11. McCune SL, Gockerman JP, Moore JO, Decastro CM, Bass AJ, Chao NJ, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(5):1007-11.
12. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1567-74.
13. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, Plunkett W, Koller C, Beran M, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9):1755-62.
14. Jensen M, Schulz H, Winkler U, Diehl V, Engert A. Treatment of relapsed fludarabine resistant B-cell chronic lymphocytic leukemia with Campath-1H (anti-CD52 antibody) [abstract]. *Onkologie* 1999;22 Suppl 1:53.
15. Osterborg A, Fassas A, Dyer MJS. Treatment of chronic lymphocytic leukaemia with the humanised CD52 monoclonal antibody Campath-1H [abstract]. *J Immunother* 1995;18(2):136.
16. Ferrajoli A, O'Brien S, Kurzrock R, Giles F, Williams M, Thomas D, et al. Phase II clinical trial of Campath-1H in refractory hematological malignancies expressing the surface antigen CD52 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:8a.
17. Rawstron AC, Davies FE, Evans P, Morgan GJ, Jamil A, Gavin MC, et al. CAMPATH1H therapy for patients with refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) [abstract]. *Blood* 1997;90 Suppl 1:529a.
18. Stilgenbauer S, Scherer K, Krober A, Bullinger L, Hochsmann B, Mayer-Steinacker R, et al. Campath-1H in refractory B-CLL-complete remission despite p53 gene mutation [abstract]. *Blood* 2001;98 Pt 1:771a.
19. Kennedy B, Rawstron AC, Evans P, English A, Haynes AP, Russell NH. Campath-1H therapy in 29 patients with refractory CLL: "true" complete remission is an attainable goal [abstract]. *Blood* 1999;94 Suppl 1:603a.
20. Ferrajoli A, O'Brien SM, Williams ML, Fardel S, Kantarjian H, Keating MJ. Campath-1H in refractory haematological malignancies expressing CD-52: a phase II clinical trial of 68 patients [abstract]. *Blood* 2001;98 Pt 1:366a.
21. Bowen AL, Zomas A, Emmett E, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1997;96(3):617-9.
22. Lundin J, Kimby E, Mellstedt H, Dyer MJS, Hillman P, Kennedy B, et al. Hematological recovery after administration of subcutaneous alemtuzumab (MabCampath) in previously untreated versus refractory B-CLL [abstract]. *Blood* 2002;100 Pt 1:805a.
23. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100(3):768-73.
24. Osterborg A, Fassas AS, Anagnostopoulos A, Dyer MJ, Catovsky D, Mellstedt H. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1996;93(1):151-3.
25. Rai KR, Byrd JC, Peterson BL, Larson RA. A phase II trial of fludarabine followed by alemtuzumab (Campath-1H) in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with active disease: Cancer and Leukemia Group B (CALBG) Study 19901 [abstract]. *Blood* 2002;100 Pt 1:205a.
26. Dyer MJ, Kelsey SM, Mackay HJ, Emmett E, Thornton P, Hale G, et al. In vivo 'purging' of residual disease in CLL with Campath-1H. *Br J Haematol* 1997;97(3):669-72.



27. Montillo M, Cafro AM, Tedeschi A, Brando B, Oreste P, Veronese S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. *Haematologica* 2002;87(7):695-700.
28. Montillo M, Tedeschi A, Cafro AM, Rossi V, D'Avanzo G, Pungolino E, et al. Sequential subcutaneous administration of CAMPATH-1H as treatment of minimal residual disease in CLL patients responding to fludarabine (FAMP) [abstract]. *Blood* 2002;100 Pt 1:804a.
29. Albitar M, Manshouri T, Giles F, Kantarjian HM, Keating MJ, O'Brien S. Correlation between Campath-1H and response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia treated for minimal residual disease [abstract]. *Blood* 2002;100 Pt 1:804a.
30. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Giles FJ, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003;101(9):3413-5.
31. Nabhan C, Tallman MS, Riley MB, Fitzpatrick MJ, Gordon LI, Gartenhaus R, et al. Phase I study of rituximab and Campath-1H in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2001;98 Pt 1:365a.
32. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, Ryan M, Speed K, Lucas G, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99(6):2245-7.
33. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Engert A. Development of a new, four-weekly schedule (FluCam) with concomitant application of Campath-1H and fludarabine in patients with relapsed/refractory CLL [abstract]. *Blood* 2002;100 Pt 1:803a.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)