



numéro 66
mars 2005

Notes sur les technologies de la santé en émergence

L'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B

Sommaire

- ✓ **L'alemtuzumab, anticorps monoclonal humanisé, détruirait les cellules cancéreuses en stimulant le système immunitaire ou en provoquant l'apoptose (mort cellulaire programmée).**
- ✓ **Des études de séries de cas où l'alemtuzumab est utilisé en thérapie de sauvetage révèlent qu'environ le tiers des personnes souffrant de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B), réfractaires à la chimiothérapie, voient leur état s'améliorer. L'activité antitumorale est présente également quand le médicament est utilisé en thérapie de premier recours ou dans le traitement de la maladie résiduelle infraclinique.**
- ✓ **Les effets indésirables de l'alemtuzumab comprennent les symptômes d'allure grippale en réaction à la première dose, une lymphocytopenie de longue durée accompagnée du risque accru d'infections opportunistes et de réactivation virale (p. ex., le cytomégalovirus) et une cytopénie transitoire.**
- ✓ **Seules des données issues d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR), axés sur des paramètres cliniques comme la survie et la qualité de vie, permettront d'évaluer avec précision les effets nocifs et les effets bénéfiques de l'alemtuzumab.**

La technologie

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52, antigène membranaire exprimé à la surface de la plupart des lymphocytes et monocytes, mais pas des cellules souches hématopoïétiques multipotentes (précurseurs des éléments sanguins)¹. En vertu d'une hypothèse, l'action de l'alemtuzumab contre les cellules cancéreuses qui expriment la glycoprotéine CD52 tiendrait à sa liaison avec ces cellules et à leur destruction subséquente par la stimulation du système immunitaire ou l'induction de l'apoptose (mort cellu-

laire programmée)¹. Les lymphocytes malins seraient ainsi éliminés du sang, de la rate et de la moelle osseuse.

Stade de la réglementation

Depuis mai 2002, l'alemtuzumab est disponible au Canada dans le traitement de la LLC-B en vertu du Programme d'accès spécial (PAS). Il fait actuellement l'objet d'un examen par Santé Canada en vue de l'avis de conformité (entretien personnel du 8 décembre 2004 avec Jean-Louis Stril, Berlex Canada Inc., Pointe Claire (Québec)). Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'alemtuzumab en mai 2001 dans le traitement de la LLC-B chez des patients déjà traités par un alkylant et qui n'ont pas répondu à la fludarabine². L'approbation est conditionnelle à l'achèvement d'ici novembre 2006² d'un essai clinique randomisé comparant l'alemtuzumab et le chlorambucil chez des personnes atteintes de la maladie évolutive, jamais traitées auparavant. L'usage de l'alemtuzumab dans la même indication a également été autorisé par l'Union européenne¹.

Groupe cible

La LLC-B est à l'origine de 95 % des cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Elle est la forme de leucémie la plus courante chez l'adulte dans les pays occidentaux³. Selon les estimations, la LLC représente de 25 % à 30 % des 3 900 nouveaux cas de leucémie en 2004 au Canada⁴. Règle générale, la maladie évolue de façon indolente, quoique divers symptômes puissent apparaître, comme la perte pondérale, la fatigue extrême, la fièvre ou les sueurs nocturnes sans signes d'infection, d'hémorragie, d'anémie ou d'adénopathie symptomatique^{3,5}. L'âge médian au diagnostic de la LLC-B est de 64 ans, alors que de 10 % à 15 % des personnes ont moins de 50 ans¹. À noter que la maladie frappe de plus en plus des personnes âgées de moins de 35 ans. La stadification de la maladie repose sur la présence d'adénopathie ou de splénomégalie, et sur les caractéristiques de l'aplasie médullaire, en vertu de la classification américaine Rai ou de la classification

européenne Binet⁵. Au moment du diagnostic, la plupart des patients en sont à un stade précoce, et la maladie n'évoluera pas dans 50 % des cas environ⁵. De plus en plus, le pronostic est déterminé en fonction de marqueurs biochimiques⁶. Aucune donnée précise ne permet toutefois d'orienter la thérapie en fonction du pronostic.

Pratique courante

Le traitement de la LLC-B a pour objectif de contrôler la maladie et de prolonger la survie, mais il n'est pas curatif. En général, la thérapeutique est modulée selon les affections concomitantes, l'état fonctionnel et les préférences du malade.

Les agents alkylants en administration orale (p. ex., le chlorambucil) constituent le traitement de première intention chez les personnes âgées souffrant de LLC-B quand les symptômes sont discrets⁵, en raison notamment de leur bas coût, de leur facilité d'utilisation et du faible taux de complications^{3,5}. Chez les personnes aux prises avec des symptômes nécessitant une induction de rémission plus énergique, les analogues puriques (p. ex., la fludarabine) représentent de plus en plus une option de premier recours utile³. Comparativement au chlorambucil, la fludarabine est plus efficace comme en témoignent le taux de réponse globale (63 % contre 37 %), le taux de réponse complète (20 % contre 4 %) et la durée de la survie libre de progression, quoiqu'elle ne soit pas plus avantageuse sur le plan de la survie en général⁷. Associer un alkylant et la fludarabine ne procure aucun avantage supplémentaire⁸. La thérapeutique n'a pas beaucoup à offrir aux personnes réfractaires aux analogues puriques, qui forment d'ailleurs un groupe dont le pronostic est sombre et dont la survie médiane est de 10 ou 11 mois^{6,9}.

Données probantes

L'alemtuzumab a été étudié dans des séries de cas, et surtout auprès de patients réfractaires à la chimiothérapie ou de patients présentant une rechute (c.-à-d., thérapie de sauvetage)¹⁰⁻¹³, et également dans le traitement de la maladie résiduelle infraclinique (c.-à-d., thérapie de consolidation)¹⁴⁻¹⁷. En outre, il a été étudié auprès de patients naïfs, c'est-à-dire jamais traités auparavant (donc, en traitement de première intention)^{18,19}. Dans toutes les études, le taux de réponse globale (TRG), selon la définition du National Cancer Institute Working Group (NCIWG)²⁰, constitue le principal critère de jugement de l'efficacité. La réponse globale comprend la rémission complète (RC) et la rémission partielle

(RP). La survie, la durée de la réponse et l'innocuité sont d'autres paramètres d'intérêt examinés.

Quatre séries de cas publiées¹⁰⁻¹³, comptant 182 patients, révèlent que le traitement de sauvetage par l'alemtuzumab (30 mg trois fois par semaine pendant ≤ 12 ou 16 semaines) produit un TRG allant de 31 % à 42 %, le taux de RC variant de 0 % à 6 %. Ainsi, environ le tiers des personnes souffrant de LLC-B ont vu leur état s'améliorer pendant la thérapie de sauvetage par l'alemtuzumab. Dans la plus vaste de ces séries¹⁰, les réponses se sont manifestées rapidement, le délai de réponse médian global étant d'un mois et demi. Quant au site de la réponse, c'est le sang dans 83 % des cas et la moelle osseuse dans 26 % des cas. La réponse lymphatique est médiocre, les gros ganglions demeurant >5 cm¹⁰. Dans cette étude, la survie médiane dans l'ensemble est de 16 mois, de 32 mois chez les répondants¹⁰. Les données limitées provenant d'une série de cas de petite envergure auprès de patients présentant une rechute de la LLC-B ou réfractaires à la chimiothérapie, traités par l'alemtuzumab en administration sous-cutanée²¹, ou concernant la thérapie combinée par l'alemtuzumab et la fludarabine ou le rituximab (autre anticorps monoclonal) révèlent un TRG ≤ 83 % et une RC ≤ 17 %^{22,23}.

Un ECR comptant 21 personnes souffrant de LLC-B étudie l'alemtuzumab en thérapie de consolidation en répartissant 11 participants dans le groupe sous alemtuzumab et 10 dans le groupe sans autre forme de traitement en raison d'une rémission partielle ou complète à la suite d'un traitement de première intention par la fludarabine seule ou associée au cyclophosphamide¹⁷. L'étude a été interrompue lorsque sept personnes des onze traitées par l'alemtuzumab ont souffert d'une infection opportuniste grave, comparativement à deux personnes du groupe du placebo. Les infections ont été traitées avec efficacité, et elles n'ont apparemment pas de lien avec la dose cumulative d'alemtuzumab¹⁷. Dans cette étude, les patients en rémission moléculaire (MRD indétectable à la réaction en chaîne de la polymérase) sont plus nombreux dans le groupe de l'alemtuzumab que dans le groupe témoin dans la période de suivi médiane de sept mois ($p=0,048$)¹⁷. À la période de suivi médiane de 21,4 mois, les patients traités par l'alemtuzumab bénéficiaient d'une survie libre de progression beaucoup plus longue que les patients du groupe témoin où la survie libre de progression moyenne est de 24,7 mois ($p=0,036$)¹⁷. D'autres études sur la thérapie de consolidation arrivent à des conclusions semblables¹⁴⁻¹⁶. Il faudra que la période de suivi s'allonge pour déterminer si les effets bénéfiques se traduisent par une survie prolongée.

L'alemtuzumab a été évalué en tant que thérapie de première intention dans la LLC-B^{18,19}. Dans le plus vaste essai à cet égard, 87 % des participants présentent un TRG, alors que 19 % parviennent à une RC¹⁸. Dans cette étude, le délai médian de progression de la maladie n'était pas atteint à la période de suivi de 18 mois.

Des ECR évaluant l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC-B sont en cours^{24,25}. Par ailleurs, des essais cliniques rigoureux démontrant une survie accrue n'ont pas encore été menés à terme.

Effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par l'alemtuzumab comprennent des réactions aiguës, liées à l'administration de la première dose, l'immunosuppression donnant lieu à des complications infectieuses subséquentes et l'hémothotoxicité². En thérapie de sauvetage, l'alemtuzumab est administré à des personnes qui ont déjà subi plusieurs formes de traitement. Il s'ensuit que les infections et les complications hématoLOGIQUES se produisant dans ces situations pourraient être plus élevées que prévu²⁶. Le traitement de première intention par l'alemtuzumab pourrait également être moins nocif²⁵.

L'éventualité d'une infection opportuniste restreint l'utilisation de l'alemtuzumab. Dans le plus grand essai des trois (thérapie de sauvetage), auprès de 93 malades ayant déjà subi plusieurs thérapies, une infection opportuniste est survenue chez 55 % d'entre eux, grave (stade 3 ou 4) dans la moitié des cas¹⁰. Ces infections sont dues en partie à une immunosuppression marquée (diminution des lymphocytes T et des lymphocytes B) pendant le traitement par l'alemtuzumab. Des 28 décès constatés dans la période de suivi de 180 jours, 11 sont attribuables à une infection probablement causée par le traitement¹⁰. Le grand nombre de cures de fludarabine, la brève période allant de la dernière dose de fludarabine à la première de l'alemtuzumab et certaines caractéristiques des patients pourraient être en cause. La réactivation virale, particulièrement le cytomégaloVIRUS (CMV), se produit fréquemment, semble-t-il, et pourrait entraîner une morbidité notable et de la mortalité^{27,28}. Les traitements du CMV sont coûteux et peuvent entraîner des effets nocifs.

Administration et coût

Dans les essais cliniques, l'alemtuzumab est administré en perfusion intraveineuse d'une durée d'environ deux heures à une dose qui augmente progres-

sivement jusqu'à 30 mg trois fois par semaine pendant ≤ 12 semaines. Par suite de l'administration sous-cutanée, la concentration du médicament est du même ordre que celle obtenue par la perfusion intraveineuse, et la toxicité est moindre. Par cette voie d'administration, toutefois, deux patients sur 32 forment des anticorps anti-alemtuzumab d'importance clinique indéterminée²⁹.

Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés a donné son aval à l'alemtuzumab au coût de 650 \$CAN le flacon de 30 mg/3 mL³⁰. Par conséquent, le traitement de 12 semaines coûtera environ 23 400 \$CAN. À cela s'ajoutent le coût des médicaments administrés en concomitance, dont le traitement préalable par des antihistaminiques, ainsi que celui de l'acétaminophène et de la prophylaxie anti-infectieuse. Enfin, le traitement coûteux du CMV, le cas échéant, peut faire gonfler la facture encore plus.

Activités dans le domaine

Le rituximab est un anticorps qui se lie à l'antigène membranaire CD20, qui ne s'exprime que dans la LLC-B. Par contre, ce médicament en monothérapie n'a qu'une efficacité limitée dans la LLC-B, la réponse se manifestant par une RP brève dans la plupart des cas^{6,31}.

Diriger la thérapie sur le proto-oncogène bcl-2, protéine anti-apoptose qui confère une résistance à l'égard des anticancéreux, est une autre stratégie à l'étude³². L'association de fludarabine et d'oblimersen (Genasense^{MC}), oligonucléoside antisens dirigé contre bcl-2, est mise à l'épreuve dans des essais cliniques de phase III sur la LLC-B⁶.

Taux d'utilisation

Si les ECR en cours démontrent que le médicament est avantageux cliniquement en tant que traitement de première intention, son usage pourrait se répandre²⁵.

L'alemtuzumab a été employé hors indications comme dans la leucémie polymphocytaire T et dans d'autres lymphomes non hodgkiniens peu avancés, ainsi que pour appauvrir le stock de lymphocytes T afin de prévenir le rejet de greffe³³. Les décideurs doivent savoir que l'alemtuzumab pourrait être utilisé dans ces indications non approuvées.

Questions d'implantation

La sécurité du produit, notamment le risque d'infections opportunistes, suscite des préoccupations¹⁷. Des

précautions s'imposent donc dans l'utilisation de ce médicament.

Malgré que l'alemtuzumab soit dispendieux, il est utilisé quand aucune autre option thérapeutique n'est disponible (chez des patients souffrant de LLC-B réfractaires à la chimiothérapie). On devra en savoir plus sur la survie pour estimer avec exactitude le rapport coût-efficacité du médicament.

L'on prévoit que les participants aux essais futurs seront répartis en divers groupes selon les caractéristiques moléculaires et cytogénétiques des cellules leucémiques, pour préciser la place de l'alemtuzumab dans la thérapeutique lorsque le pronostic est sombre¹¹.

Les données disponibles indiquent que la thérapie de sauvetage par l'alemtuzumab se solde par la maîtrise de la leucémie chez environ le tiers des patients, mais qu'elle s'accompagne d'effets néfastes. Sans données probantes de qualité rigoureuse provenant d'ECR, il est impossible d'établir la place de l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC-B.

Références

1. Frampton JE, et al. *Drugs* 2003;63(12):1229-43.
2. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. In: *Alemtuzumab* [FDA product approval information]. Rockville (MD): The Center; 2001. Available: <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/alem-mil050701.htm>.
3. Schriever F, et al. *Drugs* 2003;63(10):953-69.
4. National Cancer Institute of Canada, et al. *Canadian cancer statistics* 2004. Toronto: The Institute; 2004. Available: http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86751114/14/33/195986411niw_stats2004_en.pdf.
5. Hamblin TJ. *Drugs* 2001;61(5):593-611.
6. Hillmen P. *Hematol J* 2004;5 Suppl 1:S76-S86.
7. Rai KR, et al. *N Engl J Med* 2000;343(24):1750-7.
8. Morrison VA, et al. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3611-21.
9. Wierda WG, et al. *Am J Cancer* 2004;3(3):163-78.
10. Keating MJ, et al. *Blood* 2002;99(10):3554-61.
11. Lozanski G, et al. *Blood* 2004;103(9):3278-81.
12. Osterborg A, et al. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1567-74.
13. Rai KR, et al. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3891-7.
14. Dyer MJ, et al. *Br J Haematol* 1997;97(3):669-72.
15. Montillo M, et al. *Haematologica* 2002;87(7):695-700.
16. O'Brien SM, et al. *Cancer* 2003;98(12):2657-63.
17. Wendtner CM, et al. *Leukemia* 2004;18(6):1093-101.
18. Lundin J, et al. *Blood* 2002;100(3):768-73.
19. Osterborg A, et al. *Br J Haematol* 1996;93(1):151-3.
20. Cheson BD, et al. *Blood* 1996;87(12):4990-7.

21. Bowen AL, et al. *Br J Haematol* 1997;96(3):617-9.
22. Faderl S, et al. *Blood* 2003;101(9):3413-5.
23. Kennedy B, et al. *Blood* 2002;99(6):2245-7.
24. Fludara plus alemtuzumab (Campath, Mabcampath) vs fludara alone in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) patients. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2004. NLM identifier NCT00086580. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086580?order=15>.
25. Robak T, et al. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):6563.
26. Keating M, et al. *Clin Lymphoma* 2004;4(4):220-7.
27. Laurenti L, et al. *Haematologica* 2004;89(10):1248-52.
28. Nosari A, et al. *Haematologica* 2004;89(12):1414-9.
29. Hale G, et al. *Blood* 2004;104(4):948-55.
30. Patented Medicines Review Board. In: *Patented medicines*. Ottawa: The Board; 2003. Available: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/MABCampath-e21NVD-6162003-6744.pdf>.
31. O'Brien SM, et al. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2165-70.
32. Baliga BC, et al. *Hematol Oncol* 2002;20(2):63-74.
33. Off-label uses of monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphoid or myeloid malignancies. *Tec Assess Program* 2001;16(7):1-46.

Citer comme suit : Hadj Tahar A. *L'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B* [Notes sur les technologies de la santé en émergence numéro 66]. Ottawa : L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Examineurs : **Ralph M. Meyer, M.D.**, directeur de la Division d'hématologie et professeur au Département de médecine de McMaster University, Hamilton (Ontario), **Joseph M. Connors, M.D.**, chef du Groupe sur les lymphomes, Agence de cancérologie de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
POSTE-PUBLICATIONS
CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8