

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 9 janvier 2019
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.****chlorambucil*****CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélule****B/30 (CIP : 34009 336 990 6 2)**

Laboratoire TECHNI-PHARMA

Code ATC	L01AA02 (antineoplasiques – agents alkylants)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription Réévaluation à la demande de la Commission uniquement dans l'indication « Leucémie lymphoïde chronique »
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- Leucémie lymphoïde chronique- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens- Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire- Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Reste important dans les indications « Leucémie lymphoïde chronique » et « Lymphomes non hodgkiniens ». - Est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications « Lymphomes hodgkiniens », « Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire » et « Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique (GEM) ».
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE, déjà évaluées par la Commission, - et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, <p>la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle 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.</p> <p>La Commission rappelle par ailleurs que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte 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 ; - l'association d'ARZERRA et de CHLORAMINOPHENE 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.
ISP	<p>En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la spécialité CHLORAMINOPHENE dans le traitement de la LLC.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Leucémie lymphoïde chronique CHLORAMINOPHENE est un traitement de première ligne de la LLC 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. Le chlorambucil est actuellement utilisé principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme l'anti-CD20 obinutuzumab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.</p> <p>Lymphomes non hodgkiniens Au vu des alternatives disponibles (principalement immunochimiothérapie), CHLORAMINOPHENE en monothérapie reste une option thérapeutique mais sa place est devenue restreinte dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.</p> <p>Lymphomes hodgkiniens, syndrome néphrotique idiopathique et GEM avec syndrome néphrotique CHLORAMINOPHENE n'a de place ni dans la stratégie de prise en charge des lymphomes hodgkiniens et ni dans celle du syndrome néphrotique idiopathique ou de la GEM avec syndrome néphrotique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	5 juin 1956 (procédure nationale), validée le 4 décembre 1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AA Moutardes à l'azote L01AA02 chlorambucil

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité CHLORAMINOPHENE réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 29/04/2016.

Le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) a obtenu une AMM en juin 1956 (procédure nationale validée le 4 décembre 1997) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, de la glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire et de la glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique. Son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités date du 01/1/1962 pour la forme comprimé, qui a été substituée, en 1995 par la forme gélule.

CHLORAMINOPHENE, commercialisé depuis 1956, n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence jusqu'à une réévaluation en date du 18/01/1995, où le SMR a été qualifié d'important dans ses différentes indications (leucémie lymphoïde chronique, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire et glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique). Le SMR important a été confirmé lors des réévaluations ultérieures dans ces mêmes indications (avis de la Commission de la transparence en dates du 4/02/1998, du 21/02/2001, du 18/10/2006 et du 7/11/2012).

Dans son avis du 5 janvier 2011, la Commission a octroyé à CHLORAMINOPHENE une ASMR III en termes de tolérance dans la stratégie de prise en charge en première intention de la LLC 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.

Depuis, dans la LLC en 1ère ligne, la CT a réévalué le SMR et de l'ASMR de la bendamustine (LEVACT) (avis du 29/06/2016). Cette réévaluation a conduit à une dégradation du niveau d'ASMR de LEVACT de III à V en monothérapie dans le traitement de première ligne de la LLC des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. La Commission a notamment considéré que "Compte tenu des données limitées versus chlorambucil seul et en l'absence de donnée comparative versus les traitements actuellement recommandés dans le cadre d'association, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte" (cf. Avis de la Commission du 29 juin 2016).

Suite à cette réévaluation et dans un souci de cohérence entre les avis, la Commission a souhaité réévaluer le SMR et l'ASMR du chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) dans l'indication LLC.

03 POSOLOGIE DANS LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Cf. RCP

04 BESOIN MÉDICAL DANS LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

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}.

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.

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.

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.

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 et en l'absence de délétion 17p/mutation TP53:

Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence^{3,8,15}.

Les patients atteints d'une LLC avec des comorbidités (insuffisance rénale avec clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 ml/min et sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère) ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1^{ère} ligne (protocole à base de fludarabine à «pleine dose» réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique).

Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne¹⁰. Bien que ce médicament 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 (protocole R-Clb, non validé par une AMM) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12%.

Les alternatives sont des associations à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC] ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Cependant, les données d'essais réalisés avec ces médicaments ont concerné uniquement des sujets de moins de 65 ans et sans comorbidités¹⁰.

Pour les patients présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, la Commission a considéré que :

- l'obinutuzumab (GAZYVARO), en association au chlorambucil est un médicament de 1^{ère} intention, avec une efficacité supérieure de l'association obinutuzumab/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle mais 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 (Avis du 18/02/2015)¹¹,
- l'ofatumumab (ARZERRA), en association au chlorambucil ou à la bendamustine, fait partie des traitements de 1^{ère} ligne (Avis du 03/06/2015)¹²,
- la bendamustine (LEVACT) est un traitement de 1^{ère} ligne dans la prise en charge des patients non éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine, avec une utilisation principalement en association à d'autres molécules comme le rituximab, son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) étant devenue restreinte dans cette situation (Avis du 29/06/2016)¹³,

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 Avis de la Commission de la transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 5/01/2011

¹¹ Avis de la Commission de la transparence de GAZYVARO (obinutuzumab) en date du 18/02/2015

¹² Avis de la Commission de la transparence d'ARZERRA (ofatumumab) en date du 3/06/2015

¹³ Avis de la Commission de la transparence de LEVACT (bendamustine) en date du 29/06/2016

- l'ibrutinib (IMBRUVICA) en monothérapie est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose (Avis du 8/02/2017)¹⁴.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou les patients plus jeunes avec comorbidités significatives, les recommandations américaines de 2018¹⁵ préconisent l'utilisation de l'obinutuzumab en association au chlorambucil ou de l'ibrutinib avec un haut niveau de preuve (catégorie 1).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. Le besoin médical n'est donc que partiellement couvert.

¹⁴ Avis de la Commission de la transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 8/02/2017

¹⁵ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 14 mars 2018.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS DANS L'INDICATION LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Chimiothérapie						
LEVACT (bendamustine) <i>Mundi Pharma</i> <i>Et génériques</i>	Non	Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.	29/06/2016	Important	Compte tenu des données limitées versus chlorambucil seul et en l'absence de donnée comparative versus les traitements actuellement recommandés dans le cadre d'association, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
Anticorps monoclonal anti CD20						
ARZERRA (ofatumumab) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en association avec le chlorambucil ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.	03/06/2015	Important	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.	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i>	Non	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.	18/02/2015	Important	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 +	Oui

					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.
Inhibiteur de protéine kinase					
IMBRUVICA (ibrutinib) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, <u>non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.</u>	08/02/2017	Important	Compte tenu de : - la démonstration d'efficacité versus chlorambucil sur la survie sans progression, - mais l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent, - la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permet pas de positionner l'ibrutinib, vis-à-vis de ses comparateurs cliniquement pertinents, - son profil de tolérance caractérisé notamment par la survenue d'événements hémorragiques, la Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

Par ailleurs, la bendamustine (LEVACT) est utilisée principalement en association à d'autres molécules comme le rituximab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette indication.

06 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

TECHNI-PHARMA ne dispose pas d'AMM à l'étranger pour CHLORAMINOPHENE, cependant le chlorambucil est commercialisé dans d'autres pays sous le nom de marque LEUKERAN.

07 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS DANS LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Date de l'avis (motif de la demande)	21/02/2001 (renouvellement d'inscription) et 18/10/2006 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Leucémie lymphoïde chronique. »
SMR (libellé)	« Important. »
ASMR (libellé)	Non évalué

Date de l'avis (motif de la demande)	05/01/2011 (évaluation du niveau d'ASMR)
Indication	« Leucémie lymphoïde chronique. »
SMR (libellé)	« Important. »
ASMR (libellé)	« ASMR III (modérée) 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. »
Résumé des données disponibles	<p>« L'entreprise a fourni les résultats de deux études ayant comparé le chlorambucil à la fludarabine en traitement de première ligne de la LLC chez des patients dont l'âge médian était de 65 ans pour l'une (étude Catovsky) et de 70 ans pour l'autre (étude Eichhorst). La survie globale qui était le critère de jugement principal pour chacune de ces études n'a pas différé entre les deux groupes. Les résultats sur les critères de jugement secondaires suggèrent un pourcentage de réponse globale inférieur avec chlorambucil qu'avec fludarabine (51% vs 72% dans l'étude Eichhorst et de 72% vs 94% dans l'étude Catovsky).</p> <p>En revanche, la toxicité hématologique de grades 3-4 (classification CTC) a été moins fréquente dans le groupe chlorambucil que dans le groupe fludarabine qu'il s'agisse de celle 23% vs 42% (étude Eichhorst). Le pourcentage de neutropénie (de tous grades) a été moins fréquent dans le groupe traité par chlorambucil (28%) que dans le groupe fludarabine seule (41%) ou associée au cyclophosphamide (56%) [étude Catovsky].</p> <p>Les données de la littérature font état de deux autres études ayant évalué l'efficacité et la tolérance du chlorambucil versus soit la fludarabine soit la bendamustine chez des patients de moins de 65 ans. Elles confirment une moindre performance du chlorambucil par rapport à ces médicaments en termes de survie sans progression et de réponse hématologique mais sans différence sur la survie globale.</p> <p>Au total, les données disponibles montrent un apport thérapeutique du chlorambucil dans le traitement de première ligne de la LLC inférieur à celui des médicaments disponibles c'est à dire la fludarabine seule ou associée au cyclophosphamide ou à la bendamustine, en termes de pourcentage de</p>

	réponse globale et de survie sans progression. Toutefois, les résultats sur la survie globale n'ont pas montré de différence entre le chlorambucil et ces comparateurs. Cette moindre efficacité est contrebalancée par une meilleure tolérance hématologique du chlorambucil notamment chez les patients de plus de 65 ans (étude Eichhorst et étude Catovsky). »
Date de l'avis (motif de la demande)	07/11/2012 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Leucémie lymphoïde chronique. »
SMR (libellé)	« Important. »
ASMR (libellé)	Non évalué

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La revue de la littérature effectuée entre 2012 et 2016 par le laboratoire fait état des publications suivantes pour le chlorambucil dans l'indication LLC :

- une étude de phase III randomisée (RESONATE 2)¹⁶, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib à celles du chlorambucil chez des patients atteints de LLC/Lymphome lymphocytaire (LL), non précédemment traités et non éligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose (à l'exclusion de patients porteurs de délétion 17p).

Ces résultats ont déjà été pris en compte et détaillés dans l'avis de la Commission du 8/02/2017 relatif à l'extension d'indication de la spécialité IMBRUVICA¹⁴. Pour rappel, cette étude a conclu à la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil en termes de survie sans progression. Néanmoins la Commission a souligné que le chlorambucil n'était pas un comparateur pertinent dans la mesure où, dans les situations où il n'est pas possible d'utiliser la fludarabine à pleine dose, le chlorambucil en monothérapie est très peu utilisé en France ;

- une publication correspondant aux données de suivi jusqu'à 24 mois d'une étude de phase III randomisée¹⁷, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la bendamustine à celles du chlorambucil (étude pivot pour l'AMM de LEVACT). Ces résultats ont déjà été pris en compte et détaillés dans l'avis de la Commission du 29/06/2016 relatif à la réévaluation du SMR et d'ASMR de LEVACT¹³. Ils suggèrent une moindre efficacité du chlorambucil par rapport à la bendamustine en termes de survie sans progression et de réponse hématologique, sans différence sur la survie globale. A noter que cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patients correspondant au libellé de l'indication de l'AMM de LEVACT (à savoir « pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'était pas appropriée ») ;

- une étude de phase III randomisée¹⁸, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la fludarabine et de la cladribine à celles du chlorambucil. Dans la mesure où les patients inclus étaient éligibles à la fludarabine, ils ne correspondent donc pas à la population

¹⁶ Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 2425-37.

¹⁷ Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol 2012; 159: 67-77.

¹⁸ Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M et al. Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2014; 12: 2769-77.

éligible au remboursement pour CHLORAMINOPHENE, les résultats de cette étude ne sont pas détaillés.

- quatre publications correspondant à des études ayant évalué le chlorambucil en association à un anticorps monoclonal anti CD20 (ofatumumab, obinutuzumab ou rituximab)^{19,20,21,22}. L'utilisation du chlorambucil en association ne fait pas partie de l'AMM de CHLORAMINOPHENE et par conséquent, les résultats de ces études ne seront pas détaillés dans cet avis. Il est rappelé que les associations chlorambucil/ofatumumab (ARZERRA) et chlorambucil/obinutuzumab (GAZYVARO) ont fait l'objet d'avis spécifiques de la Commission dans le cadre d'une extension d'indication de la spécialité ARZERRA¹² et d'une inscription de la spécialité GAZYVARO¹¹.

Cinq méta-analyses ont également été identifiées par le laboratoire. Elles comportent des études avec le chlorambucil en monothérapie ou en association. Trois méta-analyses ont retenu uniquement des études avec le chlorambucil en monothérapie, cependant aucune n'a porté exclusivement sur des patients non éligibles à la fludarabine et elles ne sont donc pas détaillées.

8.1.2 Lymphome non hodgkinien

La revue de la littérature effectuée entre 2012 et 2016 par le laboratoire fait état de deux publications pour le chlorambucil dans des sous-types rares de LNH :

- une étude de phase III randomisée²³, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la fludarabine à celles du chlorambucil en monothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement, dans 2 types de lymphomes B (lymphome lymphoplasmocytaire/maladie de Waldenström et lymphome de la zone marginale non MALT).
- une étude de phase III randomisée²⁴, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association chlorambucil plus rituximab à celles du chlorambucil en monothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement, dans le lymphome de MALT.

La stratégie thérapeutique ayant évolué depuis la réalisation de ces études et reposant désormais en 1^{ère} ligne sur l'immunochimiothérapie, les résultats de ces études ne sont pas détaillés. Aucune nouvelle donnée n'a été déposée dans les sous-types les plus fréquents de LNH (lymphome folliculaire et lymphome diffus à grandes cellules B).

8.1.3 Lymphome de Hodgkin

Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée par le laboratoire pour le chlorambucil dans cette indication.

¹⁹ Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1101-10.

²⁰ Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1873-83.

²¹ Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1236-41.

²² Foà R, Del Giudice I, Cuneo A et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 2014; 89: 480-6.

²³ Leblond V, Johnson S, Chevret S et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:301-07

²⁴ Zucca E, Conconi A, Laszlo D et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone b-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 565-72

8.1.1 Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant, soit corticoréfractaire et glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique

La revue de la littérature effectuée entre 2012 et 2016 par le laboratoire fait état d'une seule publication concernant l'utilisation du chlorambucil dans la glomérulonéphrite (étude Howman et al.²⁵).

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, réalisée chez 108 patients ayant une glomérulopathie extra-membraneuse avec perte d'au moins 20% de la fonction rénale sur une période d'au moins 3 mois sur les 2 dernières années et a comparé l'efficacité d'un traitement par chlorambucil plus méthylprednisone pendant 6 mois par rapport à un traitement par ciclosporine en monothérapie pendant 12 mois, en association à un traitement symptomatique (inhibiteurs du système rénine-angiotensine, statines et anticoagulants si indiqués), en termes de prévention de la perte de la fonction rénale. La supériorité du chlorambucil en association à la méthylprednisone par rapport à la ciclosporine en monothérapie n'a pas été démontrée dans cette étude en termes de risque de survenue d'une perte d'au moins 20% de la fonction rénale.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié pour CHLORAMINOPHENE depuis le dernier examen par la Commission.

08.3 Données d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité CHLORAMINOPHENE est estimé à 5 315.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08.4 Résumé et discussion

Les nouvelles données disponibles avec le chlorambucil en monothérapie dans le traitement des patients ayant une LLC et qui sont non éligibles à la fludarabine sont limitées à une étude de phase III randomisée (RESONATE 2), déjà détaillée dans l'avis de la Commission du 8/02/2017 relatif à l'extension d'indication de la spécialité IMBRUVICA et qui a conclu à la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil en termes de survie sans progression.

La Commission avait souligné que le chlorambucil n'était pas un comparateur pertinent dans la mesure où, dans les situations où il n'est pas possible d'utiliser la fludarabine à pleine dose ; le chlorambucil en monothérapie est très peu utilisé en France.

Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne. La combinaison rituximab-chlorambucil a ensuite été utilisée en pratique, sans qu'elle soit validée par une AMM dans cette indication. Puis en 2014, l'anti CD20 obinutuzumab (GAZYVARO) a obtenu une AMM en association avec le chlorambucil chez les patients adultes atteints de LLC non précédemment traités et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, avec une efficacité supérieure de l'association obinutuzumab/chlorambucil à

²⁵ Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744-51

rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle mais 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. Cependant l'AMM de CHLORAMINOPHENE n'a pas été modifiée pour tenir compte de cette utilisation en association à l'obinutuzumab.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir avec CHLORAMINOPHENE.

09 STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

9.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement et en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, la stratégie thérapeutique est la suivante:

Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence^{3,8,9}.

Les patients atteints d'une LLC avec des comorbidités (insuffisance rénale avec clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 ml/min et sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère) ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1^{ère} ligne (protocole à base de fludarabine à « pleine dose » réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique). Les recommandations européennes de l'ESMO 2017 préconisent l'utilisation du chlorambucil en association à un anti CD20 ou de l'ibrutinib pour les patients avec comorbidités. Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou les patients plus jeunes avec comorbidités significatives, les recommandations américaines du NCCN 2018 préconisent l'utilisation de l'obinutuzumab en association au chlorambucil ou de l'ibrutinib avec un haut niveau de preuve (catégorie 1). Le chlorambucil est cité parmi les options thérapeutiques, avec cependant une absence de consensus au sein du NCCN pour cette recommandation (catégorie 3).

Place de CHLORAMINOPHENE

CHLORAMINOPHENE est un traitement de première ligne de la LLC 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. Le chlorambucil est actuellement utilisé principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme l'anti CD-20 obinutuzumab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.

9.1.2 Lymphome non hodgkinien

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » (50 à 60% des LNH) des formes « indolentes » (40 à 50% des LNH)²⁶.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont²⁶ :

²⁶ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée - Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2012

- pour les LNH agressifs : le **lymphome diffus à grandes cellules B** (environ 60 % des formes agressives) ;
- pour les LNH indolents : le **lymphome folliculaire** (environ 80 % des formes indolentes).

Le traitement de référence des LNH agressifs repose généralement sur une immunochimiothérapie. Pour les LNH indolents, une abstention thérapeutique avec surveillance régulière peut être indiquée chez les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale. Si un traitement est proposé, il s'agit d'une immunochimiothérapie en première intention^{26,27,28,29}.

Le chlorambucil en monothérapie est cité parmi les options thérapeutiques en première intention dans les recommandations NCCN, notamment dans le traitement du lymphome folliculaire, chez les patients âgés ou avec comorbidités²⁷.

Place de CHLORAMINOPHENE

Au vu des alternatives disponibles (principalement immunochimiothérapie), CHLORAMINOPHENE en monothérapie reste une option thérapeutique mais sa place est devenue restreinte dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

9.1.3 Lymphome de Hodgkin (LH)

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires³⁰.

La classification 2016 de l'OMS distingue^{31,32} :

- le LH classique (LHc) (95%) comprenant 4 sous-types histologiques : les formes scléro-nodulaire (40-70%), à cellularité mixte (30-50%), riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire.
- le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5%), le plus souvent CD 30 négatif

Le traitement de 1^{ère} ligne du LHc repose sur un protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie pour les stades localisés^{33,34}.

En cas de rechute après un traitement de 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique repose principalement sur des protocoles de polychimiothérapies associées à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSA).

Chez les patients réfractaires ou en rechute après GCSA ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin (BV) est recommandé^{33,34}.

Après échec d'une GCSA ou en cas d'inéligibilité à une GCSA et après échec d'un traitement par BV, les options thérapeutiques reposent sur la gemcitabine en monothérapie, la bendamustine, le

²⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – B-cells Lymphomas. Mai 2018. Version 4.2018

²⁸ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26: 116–25

²⁹ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: 83–90

³⁰ Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Guide du parcours de soins - Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2013

³¹ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390

³² American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Disease. Disponible en ligne : <http://www.cancer.org/cancer/Hodgkindisease/detailedguide/index>

³³ Eichenauer DA, Aleman B, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018 ; 0: iv1–iv11

³⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin lymphoma. Avril 2018. Version 3.2018

lenalidomide, l'évérolimus, tous hors AMM, ainsi que sur les immunothérapies nivolumab et pembrolizumab, disposant d'une AMM^{33,34}. En cas de bonne réponse, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut se discuter.

Le chlorambucil n'est cité ni dans les recommandations nationales de la Société Française d'hématologie³⁵ ni dans les recommandations internationales, notamment celles de l'ESMO ou du NCCN^{33,34}.

Place de CHLORAMINOPHENE

CHLORAMINOPHENE n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des lymphomes hodgkiniens.

9.1.4 Syndrome néphrotique idiopathique et Glomérulonéphrite extramembraneuse avec syndrome néphrotique (correspond aux indications de l'AMM Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant, soit corticoréfractaire et Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique)

Parmi les néphropathies glomérulaires primitives pouvant être responsables d'un syndrome néphrotique figurent³⁶ :

- le syndrome néphrotique idiopathique avec lésions glomérulaires minimales (LGM) caractérisé par l'absence d'anomalie glomérulaire visible au microscope optique et l'absence de dépôt immun en immunofluorescence ou plus rarement des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF);
- la glomérulopathie extramembraneuse (GEM).

La prise en charge du syndrome néphrotique comporte :

- des traitements symptomatiques pour prévenir les complications liées à la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale et éviter les accidents thromboemboliques (dont des diurétiques, antihypertenseurs, hypolipémiants, anticoagulants),
- des mesures hygiéno-diététiques,
- un traitement spécifique de la néphropathie glomérulaire, qui varie selon le type histologique.

Le traitement spécifique de première intention du syndrome néphrotique idiopathique repose sur la corticothérapie.

En cas de corticorésistance, une biopsie rénale est effectuée de même qu'une étude génétique. En effet, les causes génétiques sont le plus souvent résistantes aux traitements immunosuppresseurs. Si l'étude génétique est négative, un traitement par ciclosporine en association à de faibles doses de corticoïdes peut être proposé.

En cas de syndrome néphrotique idiopathique cortico-dépendant ou de rechutes fréquentes, plusieurs traitements peuvent être proposés dont la ciclosporine, le cyclophosphamide, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil (hors AMM) ou le rituximab (hors AMM), en association ou non à de faibles doses de corticoïdes.

En cas de contre-indication aux corticoïdes à forte dose, le traitement d'attaque repose sur les immunosuppresseurs, sans qu'une molécule particulière puisse être recommandée^{37,38,39,40}.

³⁵ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009

³⁶ D'autres néphropathies glomérulaires peuvent entraîner un syndrome néphrotique, dont la hyalinose segmentaire et focale, cependant le chlorambucil est autorisé uniquement dans le syndrome néphrotique à LGM et la GEM.

³⁷ Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie 7^{ème} édition. Août 2016. Disponible en ligne : http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/10_item_258_nephropathies_glomerulaires_ellipses_7e_ed.pdf

³⁸ Protocole national de diagnostic et de soins – Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte – Avril 2008 – Actualisation Novembre 2014

Le traitement de la GEM est d'abord symptomatique et anti-protéinurique. Certaines formes primitives avec syndrome néphrotique persistant à 6 mois d'évolution et/ou risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique font discuter en milieu spécialisé un traitement immunosuppresseur (protocole de Ponticelli associant une corticothérapie et un agent alkylant comme le cyclophosphamide, ou traitement à base de ciclosporine (hors AMM) ou de rituximab (hors AMM))^{37,38,40}.

Lorsqu'un agent alkylant est utilisé dans ces deux indications, le cyclophosphamide tend à être privilégié par rapport au chlorambucil en raison de son profil de tolérance^{38,39,40}, en particulier la gonadotoxicité plus importante du chlorambucil.

Place de CHLORAMINOPHENE

CHLORAMINOPHENE n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique et de la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) avec syndrome néphrotique (correspond aux indications de l'AMM « Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire » et « Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique »).

³⁹ Protocole national de diagnostic et de soins – Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant – Avril 2008 – Actualisation Avril 2016

⁴⁰ KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

- ▮ 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.
- ▮ CHLORAMINOPHENE est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ CHLORAMINOPHENE est un traitement de première ligne de la LLC 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. Le chlorambucil est actuellement utilisé principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme l'anti CD-20 obinutuzumab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.

▮ Intérêt de santé publique:

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la spécialité CHLORAMINOPHENE dans le traitement de la LLC.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORAMINOPHENE reste important dans l'indication « Leucémie lymphoïde chronique ».

10.1.2 Lymphome non hodgkinien

- ▮ Les lymphomes non hodgkiniens sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces derniers représentent entre 40 à 50% des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80%). Le lymphome diffus à grandes cellules B représente environ 60 % des formes agressives.
- ▮ Cet agent cytotoxique entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Au vu des alternatives disponibles (principalement immunochimiothérapie), CHLORAMINOPHENE en monothérapie reste une option thérapeutique mais sa place est devenue restreinte dans le traitement du lymphome non hodgkinien.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORAMINOPHENE reste important dans l'indication « Lymphomes non hodgkiniens ».

10.1.3 Lymphome de Hodgkin

- ▮ Le lymphome hodgkinien est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ CHLORAMINOPHENE est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

► CHLORAMINOPHENE n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des lymphomes hodgkiniens.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORAMINOPHENE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Lymphomes hodgkiniens ».

10.1.4 Syndrome néphrotique idiopathique et Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) avec syndrome néphrotique

► Les néphropathies glomérulaires avec syndrome néphrotique sont des maladies graves, qui engagent le pronostic vital des patients.

► CHLORAMINOPHENE est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► CHLORAMINOPHENE n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique et de la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) avec syndrome néphrotique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORAMINOPHENE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications : « Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire » et « Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique ».

Au total, la Commission donne un avis :

- favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « Leucémie lymphoïde chronique » et « Lymphomes non hodgkiniens », et aux posologies de l'AMM ;

- défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « Lymphomes hodgkiniens », « Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire » et « Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique ».

► Taux de remboursement proposé : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE, déjà évaluées par la Commission,
- et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique,

la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle 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.

La Commission rappelle par ailleurs que :

- l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte 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 ;
- l'association d'ARZERRA et de CHLORAMINOPHENE 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.

010.3 Population cible

La population cible de CHLORAMINOPHENE correspond à l'ensemble des patients atteints d'une LLC relevant d'un traitement de première ligne, sans délétion 17p/mutation TP53, âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine seule ou en combinaison.

En l'absence de données fiables sur la prévalence de la LLC, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2012, l'incidence de la LLC en France était estimée à 4 464 nouveaux cas⁴¹.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1790 patients par an⁴¹.

Selon avis d'experts, environ la moitié des patients sont âgés de plus de 65 ans et/ou présente des facteurs de comorbidités¹⁰. Par ailleurs, il convient de retrancher de l'estimation de la population cible les patients avec délétion 17p/mutation TP53 qui représentent 3 à 10% de la population LLC naïve selon les données de la littérature⁴². La population cible de CHLORAMINOPHENE serait donc comprise entre 800 et 900 patients par an.

Estimation

Au total, la population cible de CHLORAMINOPHENE, à savoir les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités et âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine seule ou en combinaison, serait de 1 000 patients par an au maximum. Néanmoins, compte tenu de la place restreinte de la monothérapie de CHLORAMINOPHENE dans la stratégie thérapeutique, cette population cible n'est pas quantifiable.

⁴¹ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* 2008; 81: 253-8.

⁴² Avis de la Commission de la transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 17/06/2015