

**Guide d'utilisation de l'alemtuzumab  
(MabCampath<sup>MC</sup>) pour le traitement de la  
leucémie lymphoïde chronique à  
lymphocytes B**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)

Septembre 2008

Direction de la lutte contre

# le cancer



# Guide d'utilisation de l'alemtuzumab (MabCampath<sup>MC</sup>) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)

Septembre 2008

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

## Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2008

Bibliothèque nationale du Canada, 2008

ISBN 978-2-550-53975-9 (version imprimée)

ISBN 978-2-550-53976-6 (version électronique)

## RÉSUMÉ

---

Pour l'année 2008, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 1 070 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec et 540 personnes en décéderont. La leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B (LLC-B) est le type de leucémie le plus fréquemment diagnostiqué chez les adultes des pays occidentaux (25 à 30 %). Bien que l'incidence augmente avec l'âge et que la LLC affecte principalement les personnes âgées, au moment du diagnostic, près du tiers des patients ont moins de 60 ans et l'âge médian est d'environ 65 ans.

L'évolution clinique de la LLC-B est extrêmement variable, mais souvent lente. La survie globale peut s'étendre de quelques mois à plusieurs années et peut même atteindre vingt ans chez certains individus. Tant que la maladie demeurera quiescente, elle ne nécessitera pas de traitement. Cependant, lorsque la maladie progresse et que les symptômes apparaissent, le traitement devient nécessaire. La LLC-B est une maladie incurable; le traitement a pour objectifs de maîtriser la maladie et de prolonger la survie. Pendant plusieurs décennies, le traitement de la LLC reposait sur deux agents alkylants, soit le chlorambucil et le cyclophosphamide, avec ou sans ajout de corticostéroïdes. Ces agents constituent encore le traitement de première intention de la LLC-B pour un grand nombre de patients, notamment lorsque les symptômes sont légers. De nos jours, la fludarabine est l'un des principaux agents utilisés en traitement de première et de deuxième intentions de la LLC. Toutefois, une résistance à la fludarabine se développera chez pratiquement tous les patients traités.

L'alemtuzumab (MabCampath<sup>MC</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé qui détruirait les cellules cancéreuses en stimulant le système immunitaire ou en provoquant l'apoptose. Il peut être administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Santé Canada a accordé un avis de conformité sans condition à l'alemtuzumab en novembre 2005 dans le traitement de la LLC-B chez les patients déjà traités avec un agent alkylant et qui n'ont pas répondu à la fludarabine.

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 à mai 2008 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed* et les mots clés *chronic lymphocytic leukemia*, *alemtuzumab*, *MabCampath* et *Campath*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II et aux études comparant les modes d'administration de l'alemtuzumab. Les études rétrospectives, celles portant sur dix patients et moins, celles à caractère économique et celles ne portant pas sur la LLC-B n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet des organismes effectuant des revues systématiques et des recommandations pour la pratique clinique ont également été consultés.

Quatorze études originales publiées ont satisfait aux critères de sélection du présent guide. L'alemtuzumab a été évalué en monothérapie et en combinaison pour le traitement de la LLC récidivante et réfractaire. Les principales données probantes disponibles sont issues d'études de phase II non comparatives. Cependant, elles sont concordantes et supportent l'utilisation de l'alemtuzumab en monothérapie pour le traitement de la LLC-B récidivante ou réfractaire. En traitement de première intention, une étude de phase III a démontré une amélioration de la réponse et de la survie sans progression en faveur de l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil. Par contre, il n'y a pas eu de démonstration d'un avantage sur la survie globale et les toxicités infectieuses, importantes avec l'alemtuzumab, limitent la portée des résultats.

Les patients atteints de LLC avec une délétion au chromosome 17p sont connus pour moins bien répondre aux traitements standards. L'alemtuzumab a démontré, en analyse de sous-groupes, un meilleur taux de réponse et une survie sans maladie significativement plus longue. Dans le contexte d'un choix thérapeutique limité pour ces patients, l'alemtuzumab est une alternative de traitement valable.

Les combinaisons de l'alemtuzumab avec le rituximab ou la fludarabine pourraient s'avérer intéressantes mais les données disponibles sont encore trop préliminaires pour recommander une telle pratique. Utilisé en consolidation, il a été démontré que l'alemtuzumab éradique la maladie résiduelle. Toutefois, les résultats ne permettent pas de conclure à un avantage de survie, de même qu'ils ont montré une toxicité importante du point de vue infectieux.

Par ailleurs, une étude comparant les différentes voies d'administration de l'alemtuzumab a également été répertoriée. L'administration sous-cutanée de l'alemtuzumab permet d'obtenir des concentrations sériques similaires à celles obtenues lors d'une administration intraveineuse, avec des doses cumulatives plus élevées. Bien qu'il existe un risque de développement d'anticorps dirigés contre l'alemtuzumab en administration sous-cutanée, cette voie est plus pratique et mieux tolérée et représente une alternative acceptable.

Compte tenu des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) que l'alemtuzumab en monothérapie soit une option thérapeutique acceptable chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B résistante aux agents alkylants et à la fludarabine (recommandation de grade B);
- 2) que l'administration de l'alemtuzumab puisse être faite par voie intraveineuse (recommandation de grade B) ou par voie sous-cutanée, compte tenu de la simplicité d'administration (recommandation de grade D), selon la posologie respective;
- 3) qu'un suivi du statut du cytomégalo virus soit effectué chez les patients séropositifs pour le CMV recevant de l'alemtuzumab (recommandation de grade B);
- 4) que l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique acceptable dans le traitement de première intention chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B porteurs d'une délétion 17p (recommandation de grade D).

De plus, bien qu'aucune étude n'a spécifiquement évalué cette question, il apparaît essentiel pour le CEPO qu'un traitement prophylactique constitué d'antibiotiques contre le *Pneumocystis jiroveci* et d'un agent antiviral soit administré à tous les patients recevant de l'alemtuzumab.

## 1. QUESTION CLINIQUE

- Déterminer le rôle de l'alemtuzumab (MabCampath<sup>MC</sup>) pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B déjà traités avec des agents alkylants ou de la fludarabine.
- Déterminer le rôle de l'alemtuzumab (MabCampath<sup>MC</sup>) dans un contexte de traitement plus précoce pour les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B.

## 2. INTRODUCTION

Selon la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada, 1 070 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec en 2008 et 540 personnes en décéderont [1]. La leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B (LLC-B) est à l'origine de 95 % des cas de LLC [2, 3]. Elle est le type de leucémie le plus fréquemment diagnostiqué chez les adultes des pays occidentaux avec une incidence annuelle de 3 à 5 cas par 100 000 individus [4-7]. La LLC-B représente de 25 à 30 % de toutes les leucémies diagnostiquées chez cette population [5].

Bien que l'incidence augmente avec l'âge et que la LLC-B affecte principalement les personnes âgées, au moment du diagnostic, environ un tiers des patients ont moins de 60 ans et l'âge médian est d'environ 65 ans [3, 4, 8]. Près de 40 % des patients atteints de LLC sont asymptomatiques au moment du diagnostic [5]. L'évolution clinique de la LLC-B est extrêmement variable, mais souvent lente. Tant que la maladie demeurera quiescente, elle ne nécessitera pas de traitement et la survie pourra ressembler à celle de témoins du même âge [4, 5]. Cependant, lorsque la maladie progresse et que le patient devient symptomatique, un traitement est nécessaire pour contrôler la maladie. La survie globale peut s'étendre de quelques mois à plusieurs années et peut même atteindre vingt ans chez certains individus.

Le pronostic de la LLC est extrêmement variable suivant les patients. Des classifications pronostiques ont été développées afin d'adapter le traitement au rythme évolutif de la maladie. Les deux classifications utilisées sont la classification de Rai et la classification de Binet (Annexe I). L'examen cytogénétique de la LCC est aussi un facteur pronostique important et permet d'identifier des anomalies dans plus de 80 % des cas. À cet égard, Döhner *et al.* [9] ont identifié cinq groupes pronostiques indépendants (Tableau 1).

Tableau 1. Anomalies cytogénétiques dans la LCC [9].

Anomalies	Fréquence	Survie médiane (mois)
Délétion 13q isolée	55 %	133
Absence d'anomalie	18 %	111
Trisomie 12	16 %	114
Délétion 11q	18 %	79
Délétion 17p	7 %	32

Les patients porteur d'une délétion du chromosome 13q isolée (délétion 13q isolée) ont un très bon pronostic tandis que ceux porteurs d'une délétion au niveau du chromosome 11q (délétion 11q) et particulièrement au niveau du chromosome 17p (délétion 17p) ont une moins bonne survie médiane et répondent moins bien aux traitements conventionnels. En effet, plusieurs études ont démontré l'efficacité

réduite du chlorambucil, des analogues des purines et du rituximab chez les patients porteur d'une délétion au chromosome 17p [10-12].

Malgré les progrès thérapeutiques, la LLC-B demeure une maladie incurable avec les thérapies conventionnelles; le traitement a pour objectifs de maîtriser la maladie et de prolonger la survie. Pendant plusieurs décennies, le traitement standard de la LLC était à base d'agents alkylants incluant le chlorambucil et le cyclophosphamide combinés ou non avec un corticostéroïde [5]. La fludarabine, un analogue des purines, constitue une avancée qui fournit une arme supplémentaire dans le traitement de la LLC. En traitement de première intention, une amélioration significative du taux de réponse globale, du taux de réponse complète, de la durée de la réponse et de la survie sans progression a été rapportée en faveur de la fludarabine comparativement aux agents alkylants, quoique sans avantage sur la survie globale [13-16]. La fludarabine est également utilisée en traitement de deuxième intention chez les patients atteints de LLC-B n'ayant pas répondu ou présentant une intolérance à un protocole standard comportant un agent alkylant [16]. Les patients n'ayant pas répondu à la fludarabine ont un mauvais pronostic, la survie médiane étant de moins d'un an [2, 17, 18].

Au cours des dernières années, des anticorps monoclonaux humanisés ont été évalués dans le traitement de la LLC. Plusieurs études ont démontré que l'ajout du rituximab, un anticorps dirigé contre l'antigène CD20, au traitement de première intention améliore le taux de réponse complète [19-22]. De façon rétrospective, une corrélation positive entre le taux de réponse et une survie sans progression prolongée a été rapportée avec la combinaison de rituximab et de fludarabine comparativement à la chimiothérapie seule [20, 22].

Le deuxième anticorps monoclonal humanisé étudié est l'alemtuzumab (MabCampath<sup>MC</sup>, Genzyme Corporation), lequel est dirigé contre la glycoprotéine CD52, un antigène membranaire exprimé à la surface des lymphocytes B et T normaux, des cellules leucémiques ainsi que des macrophages, des monocytes et des éosinophiles [3, 4, 23-25]. L'alemtuzumab détruirait les cellules cancéreuses en stimulant le système immunitaire et provoquerait une lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante, de l'activation du complément et de l'apoptose [2, 3]. Le mécanisme d'action de l'alemtuzumab est indépendant des mutations sur le gène de la protéine p53 (délétion 17p). L'alemtuzumab a été autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en mai 2001 pour le traitement de dernier recours de la LLC-B déjà traitée par un alkylant et réfractaire à la fludarabine. L'approbation du médicament était conditionnelle à l'achèvement, au plus tard en novembre 2006, d'un essai clinique randomisé comparant l'alemtuzumab et le chlorambucil chez des sujets atteints de la maladie évolutive et n'ayant jamais été traités [26]. Le 19 septembre 2007, l'alemtuzumab en monothérapie a été autorisé par la FDA pour le traitement de première intention de la LLC-B [26]. Santé Canada a accordé un avis de conformité sans condition à l'alemtuzumab en novembre 2005 pour le traitement de la LLC-B chez des patients ayant été traités avec un agent alkylant et n'ayant pas répondu à la fludarabine [27]. Le 6 juillet 2001, la commission européenne a également délivré une autorisation pour l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC réfractaire à la fludarabine [28].

### 3. MÉTHODE

---

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 à mai 2008 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed* et les mots clés *chronic lymphocytic leukemia*, *alemtuzumab* (MeSH), *MabCampath* et *Campath*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II et aux études comparant les modes d'administration de l'alemtuzumab. Les études portant sur dix patients et moins ont été rejetées. Les études rétrospectives, celles à caractère économique et celles ne portant pas sur la LLC-B n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2007 et 2008 et de l'*American Society of Hematology* (ASH) en 2006 et 2007 ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus.

Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ASH, l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO), le *Alberta Cancer Board*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, la *British Society for Haematology* (BSH) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des publications sélectionnées a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seuls les documents en anglais ou en français ont été consultés.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

## 4. RÉSULTATS

---

Quatorze études originales publiées ont satisfait aux critères de sélection du présent guide. En première intention de traitement, une étude de phase III publiée et une étude de phase II ont été répertoriées [29, 30]. En ce qui concerne l'utilisation de l'alemtuzumab pour le traitement de la LLC-B récidivante ou réfractaire, sept études de phase II non comparatives ont été considérées [31-37]. Parmi celles-ci, cinq études ont évalué l'alemtuzumab en monothérapie [31-35] et deux études l'ont évalué en combinaison, soit avec le rituximab [36] ou avec la fludarabine [37]. Quant au traitement de consolidation avec l'alemtuzumab, quatre études et une mise à jour ont été retenues [38-42]. Par ailleurs, une étude comparant les différentes voies d'administration de l'alemtuzumab a également été répertoriée [43].

Quatre guides de recommandations pour la pratique clinique et un consensus d'experts ont été recensés [44-48]. Quatre guides portent sur les lymphomes non-hodgkiniens et incluent une section sur la LLC [45-48] tandis que le guide du CCO, aborde spécifiquement la question de l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC [44]. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)<sup>1</sup> a consacré son numéro de mars 2005 des « Notes sur les technologies de la santé en émergence » à l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC-B [2]. Cette revue de littérature a été retenue pour bonifier la présente analyse.

Dans toutes les études, le taux de réponse globale, selon la définition du *National Cancer Institute Working Group*, comprend la réponse complète et la réponse partielle (Annexe III). Pour chacune des études décrites ultérieurement, des informations complémentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de base des sujets, la posologie, la prémédication et la prophylaxie, les résultats d'efficacité, les analyses de sous-groupes et les effets indésirables sont présentés sous la forme de tableaux aux Annexes IV, V et VI. Pour toutes les études, les doses d'alemtuzumab ont été progressives avec une escalade de dose de 3 mg à 10 mg puis à 30 mg lorsque toléré, en trois jours consécutifs ou aux jours 1, 3 et 5.

### 4.1. Résultats de la revue des données probantes

#### 4.1.1. Alemtuzumab en traitement de première intention

Hillmen *et al.* ont publié en 2007 les résultats de l'étude CAM307, une étude de phase III multicentrique, comparant l'alemtuzumab (n = 149) au chlorambucil (n = 148) dans le traitement de première intention de la LLC-B (données probantes de niveau I) [29]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la réponse au traitement, le délai avant une thérapie alternative, la survie globale et l'innocuité liée au traitement.

L'âge médian des patients était de 60 ans. La majorité (96 %) avait un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et environ 70 % des patients avaient des ganglions lymphatiques de moins de cinq centimètres. Près du deux tiers des patients avaient une maladie de stade I ou II et près du tiers, une maladie de stade III ou IV selon la classification de Rai.

L'alemtuzumab était administré par perfusion intraveineuse en deux heures à la dose de 30 mg trois fois par semaine pendant un maximum de douze semaines. La prémédication contre les réactions d'hypersensibilité, administrée trente minutes avant la perfusion, était constituée de diphénhydramine et d'acétaminophène et, si justifié, de mépéridine IV ou d'hydrocortisone. Au cours du premier mois de

---

<sup>1</sup> L'OCCETS est devenu depuis l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.



traitement, les patients recevaient de l'allopurinol à partir du jour précédent l'alemtuzumab pour une durée de deux semaines. Une antibiothérapie prophylactique à base de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (TMP/SMX) et un traitement antiviral (famciclovir ou un équivalent) étaient administrés pendant le traitement et pour au moins deux mois après la dernière dose. Le chlorambucil était administré par voie orale à une dose de 40 mg/m<sup>2</sup>, le premier jour d'un cycle de 28 jours et ce, pendant un maximum de douze cycles. Pour les trois premiers cycles, les patients recevaient de l'allopurinol sur neuf jours à partir du jour précédent le traitement. Une prophylaxie antibiotique n'était pas administrée chez ces patients.

Le suivi médian a été de 24,5 mois pour le groupe traité avec l'alemtuzumab et de 24,9 mois pour le groupe traité avec le chlorambucil. Une meilleure survie médiane sans progression a été rapportée avec l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil (14,6 contre 11,7 mois,  $p = 0,0001$ ). Les résultats ajustés selon le stade de Rai (I/II contre III/IV) ont démontré une réduction de 42 % du risque de progression de la maladie ou de décès au cours de la période d'observation en faveur de l'alemtuzumab.

Les taux de réponse globale (83,2 % contre 55,4 %) et de réponses complètes (24,2 % contre 2,0 %) ont été significativement plus élevés avec l'alemtuzumab qu'avec le chlorambucil ( $p < 0,0001$ ). L'éradication d'une maladie résiduelle minimale a été rapportée seulement chez des patients ayant obtenu une réponse complète à l'alemtuzumab (7,4 % contre 0 %,  $p = 0,0008$ ). Le délai médian avant un traitement alternatif a été significativement plus long dans le groupe traité avec l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil (23,3 contre 14,7 mois,  $p = 0,0001$ ), malgré une durée médiane de traitement plus courte (11,7 contre 28,3 semaines). Ainsi, une plus longue période sans traitement a été rapportée en faveur de l'alemtuzumab (88 contre 36 semaines). La survie globale médiane n'a pas été atteinte; après un suivi médian de 24,6 mois, 84 % des patients étaient en vie dans les deux groupes.

Des analyses de sous-groupes portant sur l'efficacité selon les anomalies cytogénétiques ont démontré une augmentation significative du taux de réponse globale avec l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil chez les patients porteurs des mutations suivantes : délétion 11q (87 % contre 29 %,  $p < 0,0001$ ), délétion 13q isolée (91 % contre 62 %,  $p = 0,0087$ ) et délétion 17p ou 11q (79 % contre 27 %,  $p < 0,0001$ ). Une amélioration significative de la survie sans progression a été rapportée seulement chez les patients porteurs de la délétion 13q isolée (24,4 contre 13,0 mois,  $p = 0,0170$ ). De plus, une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression en faveur de l'alemtuzumab a été observée chez les hommes, les patients âgés de moins de 65 ans, les patients ayant un indice fonctionnel de 0 ou 1 et les patients avec des ganglions de taille inférieure à cinq centimètres.

Les effets indésirables reliés à l'administration des traitements ont été la fièvre, les frissons, l'urticaire, l'hypotension, la nausée, l'érythème et les vomissements, de gravité légère à modérée. L'incidence d'anémie (11 % contre 18 %) et de thrombocytopénie (12 % chaque groupe) de grades 3 et 4 a été similaire dans les deux groupes. Toutefois, la neutropénie de grades 3 et 4 a été plus fréquente chez les patients traités avec l'alemtuzumab comparativement à ceux traités avec le chlorambucil (41 % contre 25 %,  $p = 0,0041$ ). Les effets indésirables graves considérés comme reliés au traitement ont été plus fréquents chez les patients ayant reçu l'alemtuzumab (26,5 % contre 6,8 %). Un décès relié au traitement a été rapporté dans le groupe recevant le chlorambucil. Aucune transformation en syndrome de Richter n'a été rapportée dans les deux groupes.

Une réactivation du CMV, démontrée par PCR avec présence de symptômes mais sans atteinte organique, a été rapportée chez 23 patients (15,6 %) du groupe alemtuzumab comparativement à aucun du groupe chlorambucil. Parmi ces derniers, 21 ont arrêté le traitement; tous, sauf un, ont reçu une thérapie antivirale et ont guéri. En cours de traitement, 52,4 % des patients recevant l'alemtuzumab et 7,5 % de ceux recevant le chlorambucil ont présenté une réactivation CMV asymptomatique. Parmi les 78 patients traités avec

l'alemtuzumab ayant présenté une réactivation CMV asymptomatique, 47 ont arrêté le traitement et 36 ont reçu une thérapie antivirale.

Lundin *et al.* ont publié en 2002 une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab administré par voie sous-cutanée comme traitement de première intention chez 41 patients atteints de LLC-B (données probantes de niveau III) [30]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de réponse et les objectifs secondaires, la durée de la réponse et l'innocuité du traitement.

L'âge médian des patients était de 66 ans et le délai médian entre le diagnostic et le traitement était de 17 mois. La majorité des patients avaient un cancer de stade avancé selon la classification de Rai (stade III : 54 % et stade IV : 15 %) et présentaient une atteinte ganglionnaire (63 % avaient des ganglions dont le diamètre maximal était de 5 cm ou moins et 20 %, de plus de 5 cm). Des symptômes B étaient présents chez 63 %.

L'alemtuzumab était administré à raison de 30 mg par voie sous-cutanée trois fois par semaine pendant un maximum de dix-huit semaines. Un traitement prophylactique était administré trente minutes avant les injections et incluait de l'acétaminophène et de la clémastine<sup>2</sup> jusqu'à ce que l'alemtuzumab soit bien toléré. De plus, de l'allopurinol était administré pendant les quatre premières semaines. La prophylaxie anti-infectieuse incluait le valacyclovir, le fluconazole et le TMP/SMX pendant toute la durée du traitement et les huit semaines suivantes.

La réponse a été évaluée chez 38 patients. Le taux de réponse globale a été de 87 %, incluant 19 % de réponses complètes et 68 % de réponses partielles. La maladie est demeurée stable chez 8 % des patients et a progressé chez 5 %.

Les réactions liées à l'administration de l'alemtuzumab ont été principalement légères à modérées. Les effets indésirables de grade 3 suivants ont été rapportés, chacun d'eux chez 2 % des patients : la fièvre, les frissons, la fatigue et les réactions locales au site d'injection. Aucune réaction de grade 4 n'a été observée. Les effets indésirables hématologiques ont été plus fréquents : l'anémie de grades 2 et 3 (39 %), la neutropénie de grades 2 et 3 (53 %) et de grade 4 (21 %) ainsi que la thrombocytopénie de grades 2 et 3 (11 %) et de grade 4 (5 %). Une réactivation CMV a causé de la fièvre sans pneumonite chez quatre patients; trois patients ont reçu un traitement de ganciclovir par voie intraveineuse et ont répondu rapidement alors que l'autre patient a guéri spontanément. Le traitement avec l'alemtuzumab a été recommencé chez deux de ces quatre patients avec un traitement prophylactique de ganciclovir. Un cas de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* a été rapporté chez un patient n'ayant pas reçu de traitement prophylactique à base de TMP/SMX.

#### **4.1.2. Alemtuzumab en traitement de deuxième intention ou plus**

##### **4.1.2.1 Alemtuzumab en monothérapie**

Österborg *et al.* ont rapporté en 1997 les résultats d'une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab chez 29 patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire (données probantes de niveau III) [31]. L'âge médian des patients était de 57 ans. Au moment de l'entrée dans l'étude, 76 % des patients avaient une LLC de stade avancé selon la classification de Rai (stade III ou IV). Soixante-douze pour cent (72 %) des patients avaient déjà reçu au moins deux régimes de

<sup>2</sup> Antihistaminique non disponible commercialement au Canada.

chimiothérapie et 10 % avaient déjà reçu de la fludarabine. Ving-huit pour cent (28 %) des patients avaient connu une rechute après une réponse initiale à la chimiothérapie et 72 % avaient une maladie réfractaire à au moins un régime de chimiothérapie à base d'agent d'alkylant.

L'alemtuzumab était administré à raison de 30 mg en perfusion intraveineuse de deux heures, trois fois par semaine pendant un maximum de douze semaines. Une prémédication composée d'acétaminophène, de clémastine et de mépéridine était administrée. L'usage de corticostéroïdes devait être évité, mais était permis lorsque cliniquement indiqué. Un traitement prophylactique à base d'acyclovir ou de TMP/SMX était optionnel chez les patients à risque élevé.

Le taux de réponse globale a été de 42 %, soit 4 % de réponses complètes et 38 % de réponses partielles. La maladie est demeurée stable chez 41 % des patients et a progressé chez 17 % d'entre eux. Quarante-trois pour cent (43 %) des patients n'ayant pas répondu aux agents alkylants et 38 % des patients en rechute à la chimiothérapie antérieure ont répondu à l'alemtuzumab. La lymphocytose s'est corrigée chez la majorité (97 %) des patients. Une réponse complète dans la moelle osseuse a été obtenue chez 36 % des patients, la splénomégalie s'est résorbée chez 32 % et la lymphadénopathie s'est normalisée chez 7 % d'entre eux. La durée médiane de la réponse a été de douze mois.

En cours de traitement, une neutropénie et une thrombocytopénie de grade 4 ont été rapportées chez 10 % et 7 % des patients, respectivement. Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4 rapportés ont été la septicémie (grade 3 : 7 % et grade 4 : 7 %), l'hypotension (grade 3 : 3 %) et la pneumonie (grade 3 : 3 %). Les principaux effets indésirables reliés au traitement ont été les infections. Une réactivation localisée du virus de l'herpès (*Herpes simplex virus* [HSV]) est survenue chez 38 % des patients. Les autres infections rapportées ont été une candidose (14 % ou 17 %)<sup>3</sup>, une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (7 %), une pneumonie dont l'agent causal n'a pas été identifié (7 %), une pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* (3 %) et une pneumonie à *Haemophilus influenzae* (3 %). Une septicémie a été diagnostiquée chez 10 % des patients et suspectée chez 3 % des patients.

Keating *et al.* ont publié en 2002 une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité, l'innocuité et les bénéfices cliniques de l'alemtuzumab chez 93 patients atteints de LLC-B, traités auparavant avec un agent alkylant et dont la maladie était réfractaire à la fludarabine (données probantes de niveau III) [32]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de réponse et les objectifs secondaires, l'innocuité et les bénéfices cliniques.

L'âge médian des patients était de 66 ans. Le délai médian depuis le diagnostic de la LLC était de 6,1 ans. La majorité des patients avaient un cancer de stade avancé selon la classification de Rai (stade III : 17 % et stade IV : 59 %). Près de la moitié des patients (48 %) n'avaient jamais répondu à la fludarabine.

L'alemtuzumab était administré à raison de 30 mg par voie intraveineuse en perfusion de deux heures, trois fois par semaine et pour un maximum de douze semaines. Une médication prophylactique, constituée de diphénhydramine et d'acétaminophène, a été administrée avant la première perfusion et pour les doses subséquentes. La prophylaxie anti-infectieuse, administrée du jour 8 jusqu'à au moins deux mois après l'arrêt de l'alemtuzumab, comportait le TMP/SMX et le famciclovir ou un équivalent.

Le taux de réponse globale a été de 33 %, soit 2 % de réponses complètes et 31 % de réponses partielles. L'âge médian des patients était de 66 ans. La maladie est demeurée stable chez 54 % des patients. Chez les patients âgés de plus de 70 ans, le taux de réponse globale a été semblable à celui de l'ensemble de la

<sup>3</sup> Deux résultats sont présentés dans le texte et tableau, 14 % (4/29) et 17 % (5/29).

cohorte (31 %). Des réponses à l'alemtuzumab ont été observées dans tous les groupes pronostiques étudiés et ont été similaires chez les patients qui n'avaient pas répondu ou qui avaient obtenu une courte réponse à la fludarabine. Les patients les moins susceptibles de présenter une réponse ont été ceux ayant un stade IV de Rai, ceux ayant au moins un ganglion lymphatique de plus de cinq centimètres de diamètre et ceux ayant un indice fonctionnel de 2 selon l'OMS.

Le délai médian avant la réponse a été de 1,5 mois et la durée médiane de la réponse a été de 8,7 mois. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 4,7 mois. La survie médiane a été de 16 mois. Après un suivi médian de 29 mois, 68 % des patients sont décédés des complications de la maladie, le plus souvent (56 %) plus de six mois après le traitement. Quatre décès ont été considérés comme étant possiblement liés au traitement avec l'alemtuzumab.

Les principaux effets indésirables graves liés à la perfusion ont été la fièvre (grade 3 : 17 % et grade 4 : 3 %), les frissons (grade 3 : 14 %) et les vomissements (grade 3 : 1 %). Les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 également rapportés ont été la dyspnée (12 %), le sepsis (10 %), l'hypotension (2 %) et l'hypoxie (2 %). Au total, 49 % des patients ont signalé 65 incidents indésirables graves et 75 % de ces incidents ont été considérés comme reliés à l'alemtuzumab. Des antécédents d'infection ont été rapportés chez 53 % des patients et le tiers avait eu une infection dans le mois précédant l'administration de l'alemtuzumab. Au total, 55 % des patients ont eu une infection pendant l'étude. Chez 27 % des patients, une infection sévère de grade 3 ou 4 a été rapportée.

Rai *et al.* ont publié en 2002 les résultats d'une étude pilote de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab chez des patients atteints de LLC réfractaire à la fludarabine (données probantes de niveau III) [33]. Vingt-quatre (24) patients ont été recrutés dans l'étude : 23 patients étaient atteints de LLC-B et un, de leucémie polymphocytaire T. Le tiers des patients avaient une maladie jugée réfractaire aux agents alkylants et à la fludarabine. La majorité (71 %) était considérée à risque élevé selon la classification de Rai (stade de III/IV). Le délai médian depuis le diagnostic de LLC était de 61 mois.

L'alemtuzumab était administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures à 30 mg, trois fois par semaine pendant un maximum de seize semaines. La prémédication constituée de diphénhydramine et d'acétaminophène était administrée trente minutes avant la perfusion. La prophylaxie antibiotique était optionnelle et n'a pas été décrite. L'utilisation de corticostéroïdes était permise lorsque nécessaire, mais déconseillée.

Pour l'ensemble de la cohorte, le taux de réponse globale a été de 33 %, toutes des réponses partielles. La maladie est demeurée stable chez 25 % des patients. Le délai médian jusqu'à la réponse a été de 3,9 mois et la durée médiane de la réponse, de 15,4 mois. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 7,1 mois et la survie médiane a été de 27,5 mois.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la fièvre, les frissons et les vomissements, chacun d'eux ayant été rapporté chez 17 % des patients. Une dyspnée de grade 3 (4 %) a également été observée. La proportion de patients ayant rapporté une neutropénie de grade 3 ou 4 est passée de 20,8 % à l'entrée dans l'étude à 59,1 % entre la troisième et la quatrième semaine de traitement. Une thrombocytopénie de grade 3 a été rapportée chez 41,7 % des patients à l'entrée dans l'étude, chez 20,0 % après un mois et chez 7,1 % après deux mois de traitement. Pendant l'étude, des infections opportunistes sont survenues chez 41,7 % des patients, le plus souvent, des infections pulmonaires (33,3 %). Des infections sévères ont été rapportées chez 8 %, 6 % et 7 % des patients pendant le premier, le deuxième et le troisième mois de traitement, respectivement. Deux patients sont décédés de complications infectieuses.

Ferrajoli *et al.* ont publié en 2003 les résultats d'une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab pour le traitement des syndromes lymphoprolifératifs (données probantes de niveau III) [34]. Parmi les 78 patients recrutés, 42 étaient atteints de LLC. Parmi ces derniers, la maladie était réfractaire aux agents alkylants (55 %), à la fludarabine (55 %) et aux deux (40 %). L'âge médian des patients était de 61 ans. Le délai médian depuis le diagnostic était de sept ans. Les patients avaient reçu une médiane de trois traitements avant l'entrée dans l'étude.

L'administration de l'alemtuzumab et de la prémédication s'est faite telle que décrite par Keating *et al.* [32]. La prophylaxie anti-infectieuse, administrée du jour 8 jusqu'à au moins deux mois après l'arrêt de l'alemtuzumab, comportait du TMP/SMX et du valacyclovir.

Le taux de réponse globale a été de 35 %, incluant 13 % de réponses complètes et 22 % de réponses partielles. Parmi les 42 patients ayant une LLC, le taux de réponse globale a été de 31 %, soit 5 % de réponses complètes, 24 % de réponses partielles et 2 % de réponses partielles nodulaires. Le taux de réponse globale pour les patients sensibles à la fludarabine a été de 37 % (11 % de réponses complètes et 26 % de réponses partielles) et de 26 % (toutes des réponses partielles) pour ceux dont la maladie était réfractaire. Pour l'ensemble de la cohorte, la survie médiane a été de 12 mois alors qu'elle a été de 25 mois pour les patients ayant répondu à l'alemtuzumab, tous diagnostics confondus.

Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 liés à l'administration de l'alemtuzumab ont été la fièvre (grade 3 : 1 %), la dyspnée (grade 3 : 18 % et grade 4 : 3 %), l'hypotension (grade 3 : 1 %) et les céphalées (grade 3 : 1 %). Les principaux effets indésirables hématologiques de grades 3 et 4 ont été la thrombocytopénie (grade 3 : 28 % et grade 4 : 13 %) et la neutropénie (grade 3 : 19 % et grade 4 : 15 %). Quarante-six pour cent (46 %) des patients ont rapporté au moins un épisode d'infection ou de fièvre d'origine inconnue. Le type d'infection virale le plus souvent observé a été une réactivation CMV (20 %) suivi des infections HSV (4 %). La réactivation CMV a causé des syndromes fébriles sans évidence de maladie invasive comme la pneumonite, la colite ou la rétinite. Toutes les infections virales sont survenues pendant le premier mois de traitement. Un cas d'infection à *Pneumocystis jiroveci* a été rapporté chez un patient non observant au traitement prophylactique de TMP/SMX. Des épisodes de pneumonie ont été documentés chez 13 % des patients.

Lozanski *et al.* ont publié en 2004 les résultats d'une étude de phase II évaluant l'efficacité de l'alemtuzumab pour le traitement de la LLC chez des patients porteurs d'une mutation du gène p53 situé sur le chromosome 17 ou d'une délétion 17p (données probantes de niveau III) [35]. Trente-six (36) patients ont participé à l'étude, dont 42 % porteurs d'une mutation ou délétion 17p. L'âge médian des patients était de 61 ans. La majorité (75 %) avait une maladie de stade avancé (stade de Rai III/IV). Ils avaient reçu une médiane de trois traitements avant l'entrée dans l'étude et 81 % n'avaient pas répondu à la fludarabine.

L'alemtuzumab était administré comme dans l'étude de Ferrajoli *et al.* [34]. Les patients pouvaient recevoir un support de facteurs de croissance (G-CSF ou GM-CSF). Tous les patients recevaient une prophylaxie à base de TMP/SMX et d'acyclovir (ou un équivalent dans les cas d'intolérance), administrée pendant toute la durée du traitement et les six mois suivants.

Le taux de réponse globale de la cohorte a été de 31 %, incluant 6 % de réponses complètes et 25 % de réponses partielles. La durée médiane de la réponse a été de dix mois. Le taux de réponse globale a été de 40 % chez les patients porteurs d'une mutation ou d'une délétion 17p, toutes des réponses partielles. Chez ces patients, la durée médiane de la réponse a été de huit mois. Chez les patients n'ayant pas de mutation ou de délétion 17p, le taux de réponse globale a été de 19 %. Pour les autres groupes cytogénétiques,

33 % des patients atteints de trisomie 12, 27 % des patients porteurs d'une délétion 11q et 25 % des patients porteurs d'une délétion 13q ont répondu à l'alemtuzumab.

#### 4.1.2.2 Alemtuzumab en combinaison avec le rituximab

Faderl *et al.* ont publié en 2003 une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab en combinaison avec le rituximab pour le traitement des syndromes lymphoprolifératifs récidivants ou réfractaires (données probantes de niveau III) [36]. Au total, 48 patients ont été recrutés dans l'étude et 32 avaient une LLC. L'âge médian de la cohorte était de 62 ans et 79 % avaient une maladie de stade III ou IV selon la classification de Rai. Les patients avaient reçu une médiane de quatre thérapies précédentes et chez près de la moitié des patients, la maladie était réfractaire aux agents alkylants (52 %), à la fludarabine (54 %) ou aux deux (49 %).

L'alemtuzumab était administré à raison de 3, 10 et 30 mg par voie intraveineuse en trois jours consécutifs à la semaine 1 puis à 30 mg aux jours 3 et 5 des semaines 2 à 4. Tous les patients ont reçu une prophylaxie anti-infectieuse comprenant du TMP/SMX et du valacyclovir (ou un équivalent) pendant le traitement et pour au moins deux mois après. Le rituximab était administré à raison de 375 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse à chaque semaine pour quatre semaines.

Le taux de réponse globale pour toute la cohorte a été de 52 % et chez les patients atteints de LLC, il a été de 63 %. Après un suivi médian de 6,5 mois, le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 6 mois et la survie globale médiane, de 11 mois.

En général, la combinaison d'alemtuzumab et de rituximab a été bien tolérée avec des effets indésirables légers à modérés. Au moins une infection a été rapportée chez 52 % des patients, soit une réactivation CMV (27 %, symptomatique chez 15 %), une fièvre d'origine inconnue (13 %), une pneumonie (10 %) et une sinusite (6 %).

#### 4.1.2.3 Alemtuzumab en combinaison avec la fludarabine

Elter *et al.* ont publié en 2005 une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration concomitante d'alemtuzumab et de fludarabine pour le traitement de la LLC-B récidivante ou réfractaire (données probantes de niveau III) [37]. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse. Les objectifs secondaires étaient la qualité de la réponse, la toxicité, le délai jusqu'à la progression de la maladie et la survie globale. Trente-six (36) patients ont été recrutés dans l'étude. L'âge médian était de 61 ans et la majorité (78 %) avait une maladie de stade C selon la classification de Binet. Le délai médian entre le diagnostic de la LLC et le traitement était de cinq ans. Les patients avaient reçu une médiane de deux types de chimiothérapie avant l'entrée dans l'étude et le tiers était réfractaire à leur dernier traitement.

L'alemtuzumab était administré à raison de 30 mg par voie intraveineuse, généralement en perfusion de deux heures. Cependant, le jour 1 des cycles 2 à 4 (ou 6), l'alemtuzumab était administré en perfusion de quatre heures. Lorsque l'alemtuzumab était bien toléré, les patients recevaient 30 mg/m<sup>2</sup> de fludarabine par voie intraveineuse les jours 1 à 3 d'un cycle de 28 jours. Les 14 premiers patients ont reçu quatre cycles d'alemtuzumab et de fludarabine et les 22 suivants ont reçu six cycles. La prémédication constituée de clémastine, de prednisone et d'acétaminophène était administrée avant la perfusion d'alemtuzumab le jour 1 de chaque cycle et les jours suivants lorsque cliniquement indiqué. De plus, l'allopurinol était également administré chez les patients avec un décompte de globules blancs supérieur à 50 000/μl, une maladie résiduelle macroscopique ou des antécédents d'hyperuricémie. L'antibiothérapie prophylactique comprenait du TMP/SMX et du valacyclovir. Dans les cas de réactivation CMV, le valacyclovir était remplacé par le ganciclovir.

Le suivi médian a été de 15 mois. Le taux de réponse globale a été de 83 %, soit 30 % de réponses complètes et 53 % de réponses partielles. La maladie est demeurée stable chez 3 % des patients et a progressé chez 14 % d'entre eux. La survie globale médiane a été de 35,6 mois et le délai médian jusqu'à la progression de la maladie, de 12,97 mois. Pour les patients ayant obtenu une réponse complète, la survie globale médiane n'a pas été atteinte et le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 21,9 mois.

Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 rapportés ont été d'ordre hématologique, soit la leucopénie (44 %), la thrombocytopénie (30 %) et la neutropénie (26 %). Les principaux effets indésirables non hématologiques de grade 3 et 4 ont été les infections (5 %), l'œdème (4 %) et la dyspnée (3 %). Une réactivation CMV a été observée chez 6 % des patients. Comparativement à l'entrée dans l'étude, l'anémie hémolytique auto-immune a diminué ou est disparue pour les sept patients qui présentaient ce problème en début d'étude et le recours aux transfusions n'a pas été requis après la fin du traitement.

#### *4.1.3. Alemtuzumab en traitement de consolidation et éradication de la maladie résiduelle*

Wendtner *et al.* ont publié en 2004 une étude de phase III randomisée multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab en traitement de consolidation afin d'améliorer la qualité de la réponse et d'éradiquer la maladie résiduelle chez les patients atteints de LLC et ayant répondu au traitement de première intention à base de fludarabine (données probantes de niveau III) [38]. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'excès de toxicité infectieuse. Vingt-trois (23) patients ont été recrutés dans l'étude; deux ont refusé le traitement et ont été exclus des analyses (n = 21). L'âge médian était de 60 ans et tous avaient reçu six cycles de chimiothérapie en première intention à base de fludarabine.

Les patients ayant répondu à la fludarabine ont été randomisés à recevoir (n = 11) ou non (n = 10) l'alemtuzumab en traitement de consolidation à raison de 30 mg par voie intraveineuse en perfusion de deux heures, trois fois par semaine pour une durée maximale de douze semaines. Une prémédication incluant des antihistaminiques (clémastine), de l'acétaminophène et de la prednisone a été administrée avec la première dose de chaque escalade et par la suite si cliniquement indiquée. Une prophylaxie anti-infectieuse incluant le cotrimoxazole et le famciclovir a été administrée pendant le traitement et jusqu'à au moins deux mois après la fin du traitement.

Six mois après la randomisation, la qualité de la réponse de deux patients ayant reçu l'alemtuzumab est passée de partielle à complète tandis que la maladie a progressé chez trois patients du groupe observation alors qu'ils avaient obtenu une réponse partielle à la fludarabine. Malgré le faible nombre de patients, une tendance a été observée vers une différence du taux de réponse globale entre les deux groupes (100 % contre 70 %, p = 0,059). Après un suivi médian de 21,4 mois depuis le début de la chimiothérapie de première intention à base de fludarabine, aucune différence sur la survie n'a été observée puisque tous les patients étaient en vie. Une survie sans progression significativement plus longue a été rapportée en faveur de l'alemtuzumab (aucune progression contre 24,7 mois, p = 0,036). Une meilleure éradication de la maladie résiduelle dans le sang périphérique a été rapportée dans le groupe traité avec l'alemtuzumab comparativement au groupe observateur (p = 0,048).

Les principales toxicités hématologiques sévères reliées à l'administration de l'alemtuzumab ont été les suivantes : la neutropénie (grade 3 : 36 % et grade 4 : 27 %), la thrombocytopénie (grades 3 et 4 : 18 % chacun) et l'anémie (grades 3 et 4 : 9 % chacun). Le traitement de consolidation avec l'alemtuzumab a été associé à une augmentation de l'incidence des complications infectieuses. Après une médiane de quatre semaines, le traitement avec l'alemtuzumab a été interrompu chez sept des onze patients en raison d'infections sévères ayant ainsi forcé la fermeture prématurée de l'étude. Les infections observées ont été

une aspergillose pulmonaire de grade 4 menaçant la vie du patient et sept infections de grade 3 incluant, quatre réactivation CMV (nécessitant l'administration de ganciclovir), une infection concomitante HSV et au virus herpès humain 6, une infection à *herpès zoster* et une réactivation de tuberculose pulmonaire. Ces infections ont été traitées et n'ont pas été associées à la dose totale d'alemtuzumab.

Lors de l'ASH 2006, Schweighofer *et al.* ont présenté la mise à jour des résultats après un suivi médian de 48 mois [39]. L'avantage de l'alemtuzumab en consolidation sur la survie médiane sans progression comparativement au groupe n'ayant pas reçu de traitement supplémentaire a été maintenu (non atteinte contre 20,6 mois,  $p = 0,004$ ). La maladie a progressé chez 27 % des patients ayant reçu l'alemtuzumab comparativement à 80 % des patients du groupe observateur. En date d'analyse, un patient dans chaque groupe était décédé.

En 2003, O'Brien *et al.* ont publié une étude de phase II évaluant l'efficacité de l'alemtuzumab à éradiquer la maladie résiduelle après la chimiothérapie chez 41 patients atteints de LLC (données probantes de niveau III) [40]. L'âge médian des patients était de 60 ans. Ils avaient auparavant reçu une médiane de deux régimes de chimiothérapie et les taux de réponse obtenus étaient 7 % de réponses complètes, 41 % de réponses partielles nodulaires et 51 % de réponses partielles. Avant le début de l'étude, 31 % des patients avaient une adénopathie palpable.

L'alemtuzumab était administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures à raison de 10 mg ( $n = 24$ ) ou 30 mg ( $n = 17$ ), trois fois par semaine pour quatre semaines. Les patients recevaient une prémédication à base de diphénhydramine et d'acétaminophène. Une prophylaxie anti-infectieuse constituée de valacyclovir et de TMP/SMX était administrée pendant le traitement et les deux mois suivants.

Le taux de réponse globale à l'alemtuzumab a été de 49 % et aucune différence significative n'a été observée entre 10 mg et 30 mg d'alemtuzumab (39 % contre 56 %). Une amélioration de la maladie médullaire a été rapportée chez 73 % des patients et 38 % ont obtenu une réponse moléculaire. Après un suivi médian de 18 mois, le délai médian jusqu'à la progression de la maladie n'a pas été atteint chez les patients ayant répondu à l'alemtuzumab; six patients étaient en rémission entre 24 et 38 mois après le traitement.

Aucun effet indésirable sévère relié à la perfusion d'alemtuzumab n'a été rapporté. Les principales toxicités hématologiques de grades 3 et 4 ont été la neutropénie (30 %) et la thrombocytopénie (14 %). La neutropénie sévère a été plus fréquente avec 30 mg qu'avec 10 mg d'alemtuzumab (71 % contre 17 %). Des infections ont été rapportées chez 15 patients (37 %), notamment neuf réactivations CMV. Trois patients ont développé un lymphome à grande cellule positif pour le virus d'Epstein-Barr avec une résolution spontanée chez deux patients et après traitement chez l'autre.

Montillo *et al.* ont publié en 2006 une étude de phase II évaluant l'efficacité de l'alemtuzumab à éradiquer la maladie résiduelle détectable chez les patients atteints de LLC et ayant obtenu une réponse au traitement d'induction à base de fludarabine (données probantes de niveau III) [41]. Trente-quatre (34) patients ont été recrutés dans l'étude. L'âge médian était de 55,5 ans et 94 % avaient une maladie de stade A ou B selon la classification de Binet. La majorité des patients (91 %) avaient reçu la fludarabine seule comme traitement d'induction.

L'alemtuzumab était administré par voie sous-cutanée à raison de 10 mg trois fois par semaine pour une durée de six semaines. Un délai médian de seize semaines s'est écoulé entre le début du traitement et la dernière dose de chimiothérapie précédente. La prémédication était constituée d'acétaminophène et de



chlorphéniramine. Une prophylaxie à base de cotrimoxazole et d'acyclovir était administrée pendant le traitement et les six mois suivants.

Le suivi médian a été de 25,5 mois. L'alemtuzumab en traitement de consolidation a significativement amélioré la qualité de la réponse obtenue avec la fludarabine ( $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse complète est passé de 35 % avec la fludarabine en induction à 79,4 % avec l'alemtuzumab en consolidation, incluant 56 % des patients ayant obtenu une maladie résiduelle négative.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection, toutes de gravité légère à modérée. Les effets indésirables sévères rapportés ont été la fièvre et l'urticaire (3 % chacun). Une réactivation CMV a été rapportée chez 53 % des patients, tous ont été traités avec le ganciclovir.

Hainsworth *et al.* ont publié en 2008 une étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison fludarabine et rituximab suivie par alemtuzumab pour le traitement de première intention de la LLC ou des lymphomes lymphocytaires (données probantes de niveau III) [42]. Quarante et un (41) patients ont été recrutés dans l'étude, dont 28 (68 %) atteints de LLC. L'âge médian était de 60 ans et 41 % avaient une maladie de stade IV.

Tous les patients recevaient la fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse aux jours 1 à 4 à tous les 28 jours et pour quatre cycles) et le rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse une fois par semaine aux semaines 1, 2, 3, 4, 5, 9 et 13). Cinq semaines après la dernière dose de fludarabine, l'administration de l'alemtuzumab commençait chez 34 patients à raison de 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine pour quatre semaines. La prémédication constituée d'acétaminophène et de diphenhydramine était administrée trente minutes avant l'alemtuzumab. Lorsque cliniquement indiqué, de la mépéridine était également administrée. Une prophylaxie anti-infectieuse à base de TMP/SMX et de fampiclovir était administrée pendant le traitement avec l'alemtuzumab et les deux mois suivants.

Le taux de réponse globale après le traitement initial de fludarabine combinée au rituximab a été de 71 %, soit 13 % de réponses complètes et 58 % de réponses partielles. La qualité de la réponse s'est améliorée chez cinq patients ayant reçu l'alemtuzumab : trois patients ayant obtenu une réponse partielle avec la fludarabine et le rituximab ont obtenu une réponse complète après l'alemtuzumab (taux de réponse complète de 21 %) tandis que deux patients avec une maladie stable ont obtenu une réponse partielle. Pendant le traitement avec l'alemtuzumab, la maladie a progressé chez deux patients qui avaient une maladie stable après la combinaison fludarabine et rituximab.

Après un suivi médian de 41 mois, la maladie n'avait toujours pas progressé chez 60 % des patients. La survie médiane sans progression de toute la cohorte a été de 42 mois avec des taux à 2, 3 et 4 ans estimés de 67 %, 55 % et 47 %, respectivement. La survie globale médiane n'a pas été atteinte et la survie à 4 ans a été estimée à 82 %.

Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 liés à la combinaison fludarabine et rituximab ont été la neutropénie (29 %), les réactions d'hypersensibilité (10 %), la neutropénie fébrile (7 %), l'anémie (7 %), la fatigue (7 %) et la thrombocytopénie (5 %). Chez les patients ayant reçu au moins une dose d'alemtuzumab, les toxicités hématologiques sévères ont été la neutropénie (12 %), la thrombocytopénie (9 %), la neutropénie fébrile (9 %) et l'anémie (3 %). Des infections ont été rapportées chez 21 % des patients, soit 15 % d'infections CMV et 6 % d'infections pulmonaires. Les autres effets indésirables non-hématologiques sévères rapportés chez plus de 10 % des patients traités avec l'alemtuzumab ont inclus les réactions d'hypersensibilité reliées à la perfusion (21 %), les toxicités dermatologiques (12 %) et les nausées et vomissements (12 %). Deux décès ont été considérés reliés au traitement avec l'alemtuzumab.

#### 4.1.4. Comparaison des voies d'administration

Hale *et al.* ont publié en 2004 une étude comparant les concentrations sanguines d'alemtuzumab obtenues lors de l'administration par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée (données probantes de niveau III) [43]. Les groupes ont été tirés de deux études de phase II. Les objectifs principaux de l'étude où l'alemtuzumab était administré par voie intraveineuse étaient d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique. Celui de l'étude où l'alemtuzumab était administré par voie sous-cutanée était d'évaluer l'efficacité du traitement. Les patients recevant l'alemtuzumab par voie intraveineuse (n = 30) avaient une LLC récidivante et ceux recevant le traitement par voie sous-cutanée (n = 20) étaient traités en première intention.

Pour le premier groupe, l'alemtuzumab était administré à raison de 30 mg par jour par voie intraveineuse en perfusion de deux heures, trois jours par semaine pendant un maximum de douze semaines. Une prémédication à base d'acétaminophène et de chlorphéniramine était administrée trente minutes avant la première perfusion. De l'allopurinol était administré pendant les quatre premières semaines de traitement. Les patients recevaient également une prophylaxie antibiotique de TMP/SMX et un traitement antiviral à base d'acyclovir avant le traitement et jusqu'à ce que le décompte de lymphocytes sanguins soit revenu au niveau de base.

Pour le deuxième groupe, l'alemtuzumab était administré par voie sous-cutanée à raison de 30 mg trois fois par semaine pendant un maximum de dix-huit semaines. La prémédication et la prophylaxie étaient comparables à celles décrites au paragraphe précédent.

Au total, 1 561 échantillons sériques des patients ayant reçu l'alemtuzumab par voie intraveineuse et 542 échantillons de ceux ayant reçu l'alemtuzumab par voie sous-cutanée ont été analysés. Les plus hautes concentrations sériques mesurées ont été identiques dans les deux groupes avec en moyenne 5,4 µg/ml. La dose cumulée moyenne nécessaire pour atteindre 1,0 µg/ml a été plus élevée avec la voie sous-cutanée qu'avec la voie intraveineuse (551 contre 90 mg). Le développement d'anticorps dirigés contre l'alemtuzumab n'a été observé que chez deux patients traités par voie sous-cutanée.

## 4.2. Recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts

### 4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

#### 4.2.1.1 Cancer Care Ontario

Le 14 juin 2006, le CCO publiait un guide de pratique clinique sur l'utilisation de l'alemtuzumab pour le traitement de la LLC [44]. Il est recommandé que l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique raisonnable pour les patients dont la LLC est symptomatique, en progression et réfractaire aux régimes à base d'alkylants et à la fludarabine.

#### 4.2.1.2 British Society for Haematology

En 2004, le *British Committee for Standards in Haematology* de la BSH a publié un guide sur le diagnostic et la prise en charge de la LLC [45]. Les conclusions et recommandations du comité étaient les suivantes (données probantes de niveau IIb, recommandation de grade B)<sup>4</sup> :

---

<sup>4</sup> Données probantes de niveau IIb : évidence obtenue d'au moins un type d'essai quasi-expérimental bien conçu; recommandation de grade B : évidences obtenues d'essais cliniques bien conçus mais sans randomisation.

- l'utilisation de l'alemtuzumab n'est pas recommandée en première intention de traitement;
- l'utilisation de l'alemtuzumab est recommandée pour le traitement de la LLC sans lymphadénopathie, déjà traitée avec des agents alkylants et réfractaire à la fludarabine.

#### 4.2.1.3 British Columbia Cancer Agency

Dans la version révisée de juin 2007 de son guide sur la leucémie chronique, la BCCA indique que les patients dont la LLC est exempte de lymphadénopathie > 3,0 cm et réfractaire à la fludarabine, aux agents alkylants ou au rituximab pourraient répondre à l'alemtuzumab [46].

#### 4.2.1.4 European Society for Medical Oncology

En 2008, l'ESMO a publié une mise à jour de ses recommandations cliniques pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de LLC [47]. Il est recommandé que :

- en première intention, l'alemtuzumab seul ou combiné à une chimiothérapie puisse être administré aux patients porteurs de la mutation 17p, qui fréquemment ne répondent pas à une chimiothérapie conventionnelle avec la fludarabine avec ou sans cyclophosphamide;
- en deuxième intention, l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique en combinaison avec un régime à base de fludarabine chez les patients dont la LLC est récidivante ou réfractaire à la fludarabine (évidence de niveau V, recommandation de grade D)<sup>5</sup>;
- en deuxième intention, l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique spécialement chez les patients dont la LLC est réfractaire à la chimiothérapie (évidence de niveau V, recommandation de grade D).

### 4.2.2. Consensus d'experts

#### 4.2.2.1 National Comprehensive Cancer Network

Dans la dernière mise à jour publiée en 2008 de son guide de pratique portant sur les lymphomes non hodgkiniens [48], le consensus d'experts du NCCN considère l'alemtuzumab comme étant une option thérapeutique pour la LLC dans les cas suivants (recommandation de catégorie 2A<sup>6</sup>) :

- en première intention de traitement chez les patients porteurs d'une mutation 17p âgés de plus de 70 ans et présentant une lymphadénopathie < 5,0 cm;
- en deuxième intention de traitement chez les patients dont la LLC est réfractaire à la chimiothérapie, en monothérapie ou en combinaison avec un régime thérapeutique recommandé en première intention.

Il est par ailleurs stipulé dans le guide que les cliniciens doivent porter une attention particulière au risque élevé de réactivation CMV associé à l'utilisation de l'alemtuzumab et il est recommandé qu'une virémie CMV soit mesurée par PCR au moins à toutes les deux ou trois semaines.

---

<sup>5</sup> Niveau d'évidence et grade de recommandation selon les critères de l'ASCO, voir Annexe II.

<sup>6</sup> Grade de recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

## 5. DISCUSSION

---

La LLC-B représente 25 à 30 % de toutes les leucémies diagnostiquées chez l'adulte et 95 % des LLC. Près de 40 % des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic et près de la moitié d'entre eux le demeureront et ne nécessiteront pas de traitement à court, moyen et parfois long termes. L'évolution de la LLC est très variable, mais une proportion importante de patients présenteront une maladie lentement évolutive et obtiendront un bon contrôle de leur LLC avec des traitements peu toxiques et administrés de façon périodique.

Certaines anomalies cytogénétiques, dont principalement les délétions 17p, sont associées à un mauvais pronostic et à une survie médiane nettement plus courte (32 mois) que pour les patients atteints de LLC sans anomalie cytogénétique (111 mois) ou avec une anomalie de type délétion 13q isolée (133 mois). D'autres facteurs pronostiques de la LLC incluent l'âge, l'atteinte ganglionnaire et l'indice fonctionnel. Par conséquent, il est difficile d'avoir des populations homogènes de patients dans les études cliniques. Cette diversité dans la présentation de la maladie et dans les caractéristiques des patients explique la difficulté à identifier un traitement de première intention unique pour tous les patients. Ainsi la majorité des patients bénéficieront d'une attitude de traitement conservatrice et peu toxique, qui repose essentiellement sur l'observation et sur l'utilisation d'agents alkylants par voie orale. Par contre, un sous-groupe de patients souffrira d'une maladie plus agressive et des options thérapeutiques plus intenses devront être envisagées plus rapidement. Cette diversité dans l'approche thérapeutique complexifie l'analyse des résultats des études d'efficacité des traitements, que ce soit en première intention ou en situation plus avancée.

En traitement de première intention, seulement deux études et une mise à jour ont été répertoriées. Une étude de phase II a démontré que l'administration sous-cutanée d'alemtuzumab était associée à un taux de réponse globale de 87 % et à une diminution de la toxicité liée à l'administration du traitement par rapport à l'administration par voie intraveineuse [30]. La récente étude de phase III publiée par Hillmen *et al.* a démontré la supériorité de l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil [29]. En effet, une amélioration significative de la réponse au traitement, de la survie sans progression, du délai avant un traitement alternatif et de l'éradication de la maladie résiduelle minimale a été rapportée en faveur de l'alemtuzumab. Par contre, le groupe de patients traités avec l'alemtuzumab ont eu une réactivation CMV chez 52,4 % des patients et une infection CMV symptomatique chez 15,6 % des patients. Aucune différence de survie n'a été décelée entre les deux groupes, ce qui n'est pas inattendu compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie et du court suivi. Des analyses de sous-groupes ont démontré que la réponse à l'alemtuzumab semble indépendante des caractéristiques cytogénétiques avec une réponse significativement plus élevée que celle obtenue avec le chlorambucil chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou 11q. Bien que le niveau d'évidence de cette étude soit élevé compte tenu d'une bonne méthodologie et d'un plan d'étude adéquat pour cette maladie, l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie et l'incidence très élevée de problèmes infectieux dans le groupe alemtuzumab limite la portée des résultats. Cette étude confirme l'activité biologique de l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC. Cependant, dans le contexte d'une maladie souvent peu agressive, l'utilisation d'agents thérapeutiques moins toxiques et plus faciles d'administration demeure privilégiée.

Pour le groupe de patients atteints de LLC et porteurs d'une mutation ou d'une délétion 17p, dont la survie est très mauvaise par rapport aux autres patients atteints de LLC, la situation semble différente. L'absence de résultats intéressants avec les options de traitement actuelles, incluant le chlorambucil et la fludarabine, est reconnue dans la communauté scientifique. En effet, les données de l'étude de Hillmen *et al.* pour cette catégorie de patients, résultats d'analyse de sous-groupes, peuvent suggérer une place pour l'utilisation de l'alemtuzumab en première intention [29]. De plus, l'étude précédente de Lozanski *et al.* suggère que

l'alemtuzumab peut être efficace chez les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire et porteurs d'une mutation ou d'une délétion 17p [35].

En traitement de deuxième intention ou plus, plusieurs auteurs considèrent que l'alemtuzumab est indiqué pour le traitement de la LLC et du lymphome lymphocytaire à petites cellules récidivants ayant déjà été traités avec un agent alkylant et/ou un régime à base de fludarabine [2, 4, 48-50]. Bien qu'elles soient de niveau III, les données probantes disponibles quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'alemtuzumab pour le traitement de la LLC-B récidivante ou réfractaire sont concordantes [31-35, 37]. Elles justifient que l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique acceptable dans cette indication, d'autant plus qu'aucun traitement n'est disponible pour ces patients en pratique clinique courante, à l'exception peut-être de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez un sous-groupe de patients très sélectionnés [51]. En plus, deux études ont démontré que les combinaisons de l'alemtuzumab avec le rituximab [36] et avec la fludarabine [37] sont efficaces et bien tolérées chez les patients atteints de LLC-B récidivante ou réfractaire.

Keating *et al.* ont démontré que la réponse à l'alemtuzumab est également en relation avec la taille des adénopathies et que les patients ayant au moins un ganglion lymphatique de cinq centimètres ou plus étaient moins susceptibles de répondre au traitement [32]. Cependant, cette caractéristique n'est peut-être pas propre à l'alemtuzumab. Ainsi, dans la récente étude d'Hillmen *et al.*, un meilleur taux de réponse a été rapporté avec l'alemtuzumab comparativement au chlorambucil dans le petit groupe de patients ayant au moins un ganglion lymphatique de cinq centimètres ou plus [29]. Il existe de nombreux autres facteurs pronostiques pouvant permettre de prédire l'évolution de la maladie à court ou à moyen terme, dont le stade de la maladie, le temps de dédoublement de la lymphocytose, les taux sériques de  $\beta_2$ -microglobuline et de thymidine kinase, le statut mutationnel des gènes VH des immunoglobulines et l'expression de ZAP-70 et de CD38 [4, 6, 52]. L'analyse de l'ensemble de ces éléments permettra éventuellement de mieux cibler les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement à l'alemtuzumab. Aussi, les données disponibles ne permettent pas de déterminer si l'âge et l'indice fonctionnel peuvent servir de critères d'exclusion. L'état de santé général du patient doit cependant être considéré lors de la décision d'initier le traitement.

Il a été démontré par Hale *et al.* que l'administration sous-cutanée de l'alemtuzumab permet d'obtenir des concentrations sériques similaires à celles obtenues lors d'une administration intraveineuse, avec des doses cumulatives plus élevées [43]. La voie sous-cutanée est plus pratique et mieux tolérée mais cette étude suggère que chez certains patients, particulièrement ceux chez qui l'alemtuzumab est utilisé en première intention, des anticorps dirigés contre l'alemtuzumab pourraient se développer. Compte tenu des effets indésirables associés à l'administration de l'alemtuzumab par voie intraveineuse et des résultats obtenus [30], l'administration par voie sous-cutanée apparaît acceptable.

L'étude de la maladie résiduelle est aujourd'hui recommandée dans l'évaluation de la réponse au traitement de la LLC et fait partie des nouveaux critères de réponse récemment publiés par Hallek *et al.* [53]. L'alemtuzumab a été étudié en traitement de consolidation afin de compléter la réduction tumorale. Quelques groupes ont démontré que l'alemtuzumab en consolidation augmente le nombre de patients avec absence de maladie résiduelle, mais les résultats précoces ne permettent pas de conclure à un avantage de survie [38-42]. De plus, la toxicité infectieuse importante rapportée avec une telle attitude thérapeutique incite à la prudence. L'étude de Wendtner *et al.* a d'ailleurs été arrêtée prématurément en raison d'infections sévères [38].

Chez les patients atteints de LLC, les infections représentent la cause majeure de morbidité et de mortalité. Par conséquent, les risques d'infections inhérentes à la LLC et à l'alemtuzumab constituent une préoccupation majeure. Les infections sont principalement d'origines bactérienne et virale, la plus fréquente

étant la réactivation CMV, observée chez 15 à 25 % des patients [54]. Une prophylaxie antivirale à base d'acyclovir, de famciclovir ou de valacyclovir est efficace pour la prévention du HSV et du virus de la varicelle et du zona et est recommandée chez les patients traités avec l'alemtuzumab [7]. Les données disponibles n'indiquent pas qu'un médicament soit plus efficace qu'un autre. Cependant, ces agents ne préviennent pas la réactivation CMV. Récemment, O'Brien *et al.* ont publié la mise à jour de lignes directrices sur la gestion de la réactivation CMV chez les patients atteints de LLC traités avec l'alemtuzumab [55]. Les stratégies thérapeutiques recommandées incluent la surveillance de routine, la prophylaxie à base de valganciclovir et les traitements préemptif et curatif à base de ganciclovir, de valganciclovir ou de foscarnet.

L'activité biologique de l'alemtuzumab dans le traitement de la LLC ne fait aucun doute. L'alemtuzumab représente donc un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie. Cependant, l'utilisation d'une telle molécule est rarement indiquée comme choix de traitement initial chez la majorité des patients étant donné la nature chronique et souvent peu agressive de la maladie et compte tenu de l'importance du risque infectieux associée à cette molécule.

Ainsi, les problèmes infectieux sérieux et la surveillance serrée recommandée avec l'utilisation de l'alemtuzumab en font une alternative de traitement plus complexe que les molécules utilisées jusqu'à maintenant dans le traitement de la LLC. Cette toxicité infectieuse implique également une grande prudence dans l'utilisation de l'alemtuzumab en combinaison avec d'autres agents immunosuppresseurs. Les questions cliniques importantes pour lesquelles des études sont encore nécessaires aujourd'hui devront donc adresser la sécurité des régimes de combinaison, de façon à permettre à la communauté scientifique d'exploiter au mieux le potentiel thérapeutique de l'alemtuzumab.

## 6. CONCLUSION

---

En première intention de traitement de la LLC, plusieurs options sont actuellement disponibles. La récente étude randomisée de phase III ne démontre pas un gain de survie de l'alemtuzumab. Même si un meilleur contrôle de la maladie est observé dans le groupe alemtuzumab, la toxicité est significative. Par contre, malgré des données cliniques limitées, il existe un certain consensus dans la communauté scientifique que le sous-groupe de patients porteurs d'une délétion 17p pourrait peut-être bénéficier d'un traitement en première intention avec l'alemtuzumab.

Il n'y a actuellement pas d'option thérapeutique disponible pour les patients ayant une LLC-B résistante aux agents alkylants et ne répondant pas à la fludarabine. Leur pronostic est mauvais, la survie médiane est courte et le taux de survie à un an est faible. Les principales données probantes disponibles sont issues d'études de phase II non comparatives. Cependant, elles sont concordantes et supportent l'utilisation de l'alemtuzumab seul pour le traitement de la LLC-B récidivante ou réfractaire. Les combinaisons de l'alemtuzumab avec le rituximab ou la fludarabine pourraient s'avérer intéressantes, mais les données disponibles sont encore trop préliminaires pour recommander une telle pratique.

En consolidation, l'alemtuzumab améliore la qualité de la réponse et éradique la maladie résiduelle, mais les avantages sur la survie sans progression et la survie globale restent à confirmer. Les patients admissibles aux études cliniques en cours devraient de préférence être invités à y participer.

## 7. RECOMMANDATIONS

---

Compte tenu des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) que l'alemtuzumab en monothérapie soit une option thérapeutique acceptable chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B résistante aux agents alkylants et à la fludarabine (recommandation de grade B);
- 2) que l'administration de l'alemtuzumab puisse être faite par voie intraveineuse (recommandation de grade B) ou par voie sous-cutanée, compte tenu de la simplicité d'administration (recommandation de grade D), selon la posologie respective;
- 3) qu'un suivi du statut du cytomégalovirus soit effectué chez les patients séropositifs pour le CMV recevant de l'alemtuzumab (recommandation de grade B);
- 4) que l'alemtuzumab soit considéré comme une option thérapeutique acceptable dans le traitement de première intention chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B porteurs d'une délétion 17p (recommandation de grade D).

De plus, bien qu'aucune étude n'a spécifiquement évalué cette question, il apparaît essentiel pour le CEPO qu'un traitement prophylactique constitué d'antibiotiques contre le *Pneumocystis jiroveci* et d'un agent antiviral soit administré à tous les patients recevant de l'alemtuzumab.

## 8. RÉFÉRENCES

---

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2008*. 2008, Toronto, Canada; 112 pages.
2. Hadj Tahar A. L'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. Ottawa. Notes sur les technologies de la santé en émergence, 2005; (66).
3. Frampton JE et Wagstaff AJ. Alemtuzumab. *Drugs* 2003; 63(12) : 1229-43, discussion 1245-1246.
4. Byrd JC, Stilgenbauer S et Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 163-183.
5. O'Brien S et Keating MJ. Chapter 43: Chronic leukemias, section 2: Chronic lymphoid leukemias. *Principles and practice of oncology*, CD-ROM 7th edition, DeVita VT Jr, Hellman S et Rosenberg SA, Editors. 2005, Lippincott, Williams et Wilkins.
6. Robak T. Recent progress in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(8) : 710-728.
7. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L, Baiocchi RA, Lin TS et Byrd JC. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene* 2007; 26(25) : 3644-3653.
8. O'Brien S, del Giglio A et Keating M. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1995; 85(2) : 307-318.
9. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Dohner K, Bentz M et Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(26) : 1910-1916.
10. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, Diehl D, Schlenk R, Coy J et Stilgenbauer S. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85(6) : 1580-1589.
11. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I, Morel P et Fenaux P. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood* 1994; 84(9) : 3148-3157.
12. Byrd JC, Smith L, Hackbarth ML, Flinn IW, Young D, Proffitt JH et Heerema NA. Interphase cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia may predict response to rituximab. *Cancer Res* 2003; 63(1) : 36-38.
13. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R et Cochrane Haematologic Malignancies Group. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(5) : 377-389.
14. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL et Chastang C. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98(8) : 2319-2325.
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD et Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(24) : 1750-1757.
16. Johnson S, Smith AG, Löffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld PJ et Hiddemann W. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996; 347(9013) : 1432-1438.



17. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, Plunkett W, Koller C, Beran M, Lerner S et Kantarjian H. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(9) : 1755-1762.
18. Hillmen P. Future prospects for fludarabine-containing regimens in the treatment of hematological cancers. *Hematol J* 2004; 5 Suppl 1 : S76-S86.
19. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, Aulitzky WE, Hensel M, Herold M, Huhn D, Hallek M, Diehl V et Engert A. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100(9) : 3115-3120.
20. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A et Kantarjian H. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18) : 4079-4088.
21. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA et Larson RA. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101(1) : 6-14.
22. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, Shepherd L, Hines JD, Schiffer CA et Larson RA. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105(1) : 49-53.
23. Treumann A, Lively MR, Schneider P et Ferguson MA. Primary structure of CD52. *J Biol Chem* 1995; 270(11) : 6088-6099.
24. Rowan W, Tite J, Topley P et Brett SJ. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) mediates growth inhibition in human B- and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD52-deficient cells. *Immunology* 1998; 95(3) : 427-436.
25. Domagala A et Kurpisz M. CD52 antigen—a review. *Med Sci Monit* 2001; 7(2) : 325-331.
26. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Consulté en ligne le 27 mai 2008.
27. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca). Consulté en ligne le 27 mai 2008.
28. European Medicines Agency. Rapport européen public d'évaluation - MabCampath. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu). Consulté en ligne le 27 mai 2008.
29. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C et Mayer J. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(35) : 5616-5623.
30. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, Mollgard L, Rebello P, Hale G, Waldmann H, Mellstedt H et Osterborg A. 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) : 768-773.
31. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D et Mellstedt H. 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) : 1567-1574.
32. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, Albitar M, Brettman L, Santabarbara P, Wacker B et Rai KR. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10) : 3554-3561.

33. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, Santabarbara P, Wacker B et Brettman L. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; 20(18) : 3891-3897.
34. Ferrajoli A, O'Brien SM, Cortes JE, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Kurzrock R, Lerner S, Kontoyiannis DP et Keating MJ. Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* 2003; 98(4) : 773-778.
35. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, Moran M, Lucas M, Lin T, Hackbarth ML, Proffitt JH, Lucas D, Grever MR et Byrd JC. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103(9) : 3278-3281.
36. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Giles FJ, Koller C, Ferrajoli A, Verstovsek S, Pro B, Andreeff M, Beran M, Cortes J, Wierda W, Tran N et Keating MJ. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 101(9) : 3413-3415.
37. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, Jensen M, Staib P, Schinkothe T, Stutzer H, Rech J, Gramatzki M, Aulitzky W, Hasan I, Josting A, Hallek M et Engert A. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(28) : 7024-7031.
38. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, Fingerle-Rowson G, Campe H, Jager G, Eichhorst B, Busch R, Diem H, Engert A, Stilgenbauer S, Dohner H, Kneba M, Emmerich B et Hallek M. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004; 18(6) : 1093-1101.
39. Schweighofer C, Ritgen M, Eichhorst B, Busch R, Kneba M, Hallek M, Wendtner C et German CLL Study Group. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission - long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108 : 33.
40. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles FJ, Wierda WG, Koller CA, Ferrajoli A, Browning M, Lerner S, Albitar M et Keating MJ. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98(12) : 2657-2663.
41. Montillo M, Tedeschi A, Miquelisz S, Veronese S, Cairoli R, Intropido L, Ricci F, Colosimo A, Scarpati B, Montagna M, Nichelatti M, Regazzi M et Morra E. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24(15) : 2337-2342.
42. Hainsworth JD, Vazquez ER, Spigel DR, Raefsky E, Bearden JD, Saez RA et Greco FA. Combination therapy with fludarabine and rituximab followed by alemtuzumab in the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2008; 112(6) : 1288-1295.
43. Hale G, Rebello P, Brettman LR, Fegan C, Kennedy B, Kimby E, Leach M, Lundin J, Mellstedt H, Moreton P, Rawstron AC, Waldmann H, Osterborg A et Hillmen P. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. *Blood* 2004; 104(4) : 948-955.
44. Fraser G, Smith CA, Imrie K, Meyer R et the Hematology Disease Site Group. Cancer Care Ontario - Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline 2006. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc6-16s.pdf>. Consulté en ligne le 27 mai 2008.

45. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, Matutes E, Milligan D, Guidelines Working Group of the UK CLL Forum et British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; 125(3) : 294-2317.
46. British Columbia Cancer Agency. Chronic leukemia, mise à jour le 20 juin 2007. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/ChronicLeukemia.htm>. Consulté en ligne le 27 mai 2008.
47. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M et ESMO guidelines working group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(supplement 2) : ii60-ii62.
48. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-hodgkin's lymphomas, 2008 V.3. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf). Consulté en ligne le 27 mai 2008.
49. British Columbia Cancer Agency. Treatment of fludarabine-refractory B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) and T-prolymphocytic leukemia (T-PLL) with alemtuzumab (protocol code ULYALEM). BCCA protocol summary 2007. [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/30FDD508-96AC-4555-B682-294EA3635B06/20487/ULYALEM\\_1Feb07.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/30FDD508-96AC-4555-B682-294EA3635B06/20487/ULYALEM_1Feb07.pdf). Consulté en ligne le 11 avril 2007.
50. Keating M, Coutre S, Rai K, Osterborg A, Faderl S, Kennedy B, Kipps T, Bodey G, Byrd JC, Rosen S, Dearden C, Dyer MJ et Hillmen P. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004; 4(4) : 220-227.
51. Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM et Champlin RE. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 2002; 4(3) : 217-221.
52. Shanafelt TD, Geyer SM et Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood* 2004; 103(4) : 1202-1210.
53. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR et Kipps TJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12) : 5446-5456.
54. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, Starcher SA, Fechter RL et Coutre SE. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3(2) : 105-110.
55. O'Brien SM, Keating MJ et MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7(2) : 125-130.
56. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN et Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46(2) : 219-234.
57. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S et Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1) : 198-206.
58. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102(4 Suppl) : 305S-311S.
59. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S et Rai KR. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87(12) : 4990-4997.

## 9. ANNEXE I : SYSTÈME DE CLASSIFICATION DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

La classification de la LLC par stade permet d'orienter le traitement et de prévoir le pronostic de cette pathologie. Les deux approches habituellement utilisées sont les stades de Rai [56] et de Binet [57].

### 9.1. Le système de classification de Rai [56]

Stade	Signification pronostique	% des patients	Description	Survie médiane (année)
0	Bon	31 %	Lymphocytose sanguine et médullaire $> 5 \times 10^9/l$	$> 10$
I	Intermédiaire	35 %	Lymphocytose $> 5 \times 10^9/l$ et adénopathie	9
II	Intermédiaire	26 %	Lymphocytose $> 5 \times 10^9/l$ et splénomégalie et/ou hépatomégalie avec ou sans adénopathie	5
III	Mauvais	6 %	Lymphocytose $> 5 \times 10^9/l$ et anémie (Hb $< 110$ g/l) avec ou sans adénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie	1,5
IV	Mauvais	2 %	Lymphocytose $> 5 \times 10^9/l$ et thrombocytopénie (plaquettes $< 100 \times 10^9/l$ ) avec ou sans anémie, adénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie	1,5

dl : décilitre; g : gramme; Hb : hémoglobine; l : litre.

### 9.2. Le système de classification de Binet [57]

Stade	Signification pronostique	% des patients	Description	Aires lymphoïdes atteintes*	Survie médiane (année)
A	Bon	63 %	Lymphocytose, Hb $\geq 100$ g/l et plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$	$< 3$	$> 10$
B	Intermédiaire	30 %	Lymphocytose, Hb $\geq 100$ g/l et plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$	$\geq 3$	5
C	Mauvais	7 %	Lymphocytose, Hb $< 100$ g/l et/ou plaquettes $< 100 \times 10^9/l$	N'importe quel nombre	2

\* Aires lymphoïdes atteintes : foie, rate ou aires ganglionnaires cervicales, axillaires ou inguinales (uni ou bilatérales)  
dl : décilitre; g : gramme; Hb : hémoglobine; l : litre.

## 10. ANNEXE II : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO<sup>1</sup>

### Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

### Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

---

<sup>1</sup>Adapté de Cook *et al.*, 1992 [58]

## 11. ANNEXE III : Critères de réponse

L'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* a récemment fait une mise à jour [53] des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de la LLC publiées en 1996 par le *National Cancer Institute-Working Group* [59]. Les nouveaux critères uniformisés internationalement n'ont pas été utilisés dans les études précédemment citées. À cet égard, les catégories et les critères de réponse publiés par Cheson *et al.* sont présentés.

Catégories de réponse	Critères de réponse
Réponse complète	<p>Doit rencontrer tous les critères suivants pour une période <math>\geq 2</math> mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de lymphadénopathie</li> <li>- absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie</li> <li>- absence de symptômes constitutionnels</li> <li>- formule sanguine normale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o leucocytes polynucléaires <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>o plaquettes <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>o Hb <math>&gt; 110</math> g/l</li> </ul> </li> </ul> <p>Si les critères sont rencontrés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- myélogramme et biopsie ostéoméduillaire : cellularité normale (<math>&lt; 30</math> % cellules nucléées étant lymphocytes), absence de nodule lymphoïde</li> </ul>
Réponse partielle	<p>Doit rencontrer les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\downarrow \geq 50</math> % de la lymphocytose sanguine <i>vs</i> valeur de base et</li> <li>- <math>\downarrow \geq 50</math> % de la lymphadénopathie et/ou</li> <li>- <math>\downarrow \geq 50</math> % de la taille du foie et/ou rate (si taille anormale avant le traitement)</li> </ul> <p>Et au moins un des critères suivants pour une durée <math>\geq 2</math> mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucocytes polynucléaires <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ou amélioration de 50 % <i>vs</i> valeur de base</li> <li>- plaquettes <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math> ou amélioration de 50 % <i>vs</i> valeur de base</li> <li>- Hb <math>&gt; 110</math> g/l ou amélioration de 50 % <i>vs</i> valeur de base (sans transfusion)</li> </ul> <p>Inclus également : réponse complète mais anémie/thrombocytopenie persistante reliée à la toxicité du traitement</p> <p><u>Réponse partielle nodulaire</u> : réponse complète mais présence de nodules lymphoïdes</p>
Maladie en progression	<p>Doit rencontrer au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\uparrow \geq 50</math> % de la somme de la taille d'au moins 2 ganglions (<math>\geq 1</math> ganglion <math>\geq 2,0</math> cm); apparition de nouveaux ganglions palpables</li> <li>- <math>\uparrow \geq 50</math> % de la taille du foie et/ou rate; apparition d'une hépatomégalie ou splénomégalie palpable</li> <li>- <math>\uparrow \geq 50</math> % de la lymphocytose sanguine (<math>\geq 5 \times 10^9</math> lymphocytes/l)</li> <li>- transformation histologique plus agressive (ex. syndrome de Richter ou leucémie prolymphocytaire avec <math>&gt; 55</math> % de prolymphocytes)</li> </ul>
Maladie stable	Toutes les autres situations.

Les réponses cliniquement bénéfiques incluent les réponses complètes et partielles; toutes les autres (maladie en progression, maladie stable, aucune réponse) sont considérées comme un échec au traitement.

La durée de la réponse devrait être mesurée à partir du moment où la réponse est maximale jusqu'aux premières évidences de progression de la maladie.

La durée de survie devrait être mesurée à partir de moment de l'entrée dans l'étude.

## 12. ANNEXE IV. Alemtuzumab en monothérapie en première intention de traitement

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
Hillmen <i>et al.</i> 2007 [29]  Phase III randomisée multicentrique  Étude CAM307  LLC-B	<u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans, LLC-B, stade de Rai I-IV avec évidence de progression, aucune Ctx précédente pour LLC, espérance de vie ≥ 12 sem, indice fonctionnel 0-2 selon l'OMS, fonctions rénale et hépatique adéquates  <u>Critères d'exclusion</u> : usage chronique de corticostéroïdes oraux, thrombocytopenie auto-immune, greffe de moelle osseuse précédente, LLC avec atteinte du SNC, PCR+ pour CMV, VIH+, présence d'infection active  <u>Âge méd.</u> : A = 59 ans (35-86) et B = 60 ans (36-83)  <u>Sexe</u> : - homme : A = 71,1 % , B = 72,3 % - femme : A = 28,9 % , B = 27,7 %  <u>Stade de Rai</u> : - 0 ou manquant : A = 4,0 % et B = 2,0 % - I-II : A = 62,4 % et B = 64,9 % - III-IV : A = 33,6 % et B = 33,1 %  <u>Taille maximale des gg</u> : - aucune : A = 5,4 % et B = 6,8 % - < 5 cm : A = 71,8 % et B = 70,3 % - ≥ 5 cm : A = 22,1 % et B = 23,0 %  <u>Indice fonctionnel selon l'OMS</u> : - 0-1 : A = 96,0 % et B = 96,6 % - 2 : A = 3,4 % et B = 3,4 %  <u>Symptômes B</u> : - fièvre : A = 0,7 % et B = 1,4 % - sueurs nocturnes : A = 43,0 % et B = 46,6 % - perte de poids > 10 % : A = 6 % et B = 10,8 %  <u>Hépatomégalie palpable</u> : A = 28,9 % et B = 18,2 %	A) alemtuzumab : i.v., 2 hrs, 30 mg, 3x/sem pendant 12 sem au maximum, avec escalation de dose quotidienne (3, 10 et 30 mg)  B) chlorambucil : p.o., 40 mg/m <sup>2</sup> , à tous les 28 jrs pendant 12 cycles au maximum (allopurinol p.o. jrs -1 à 8 pour les 3 premiers cycles)  <u>Prémédication pour A</u> : diphénhydramine, acétaminophène p.o. 30 min avant et, si indiqué, mepéridine IV ou hydrocortisone; allopurinol (jrs -1 à 13)  <u>Prophylaxie anti-infectieuse pour A</u> : TMP/SMX, fampiclovir (ou un équivalent) pendant tx et ≥ 2 mois après la dernière dose ou jusqu'à CD4+ ≥ 200 cellules/μl  <u>Délai méd. entre le diagnostic et la randomisation</u> : A = 9,38 mois (-0,5-167,4) et B = 7,85 mois (0,1-224,8)  <u>Durée méd.</u> : A = 11,7 sem (0-33) et B = 28,3 sem (4-59)  <u>Dose cumulative méd.</u> : A = 956 mg (2-1 645) et B = 515 mg (60-1 168)	297 A) 149 B) 148	<u>Cohorte</u> : - RG : A = 83,2 % et B = 55,4 % (p<0,0001) - RC : A = 24,2 % et B = 2,0 % (p<0,0001) - RC avec MRM- : A = 7,4 % et B = 0 % (p=0,0008) - RP : A = 59,1 % et B = 53,4 % - MS : A = 6,0 % et B = 28,4 % - MP : A = 3,4 % et B = 12,2 % - non évaluée : A = 7,4 % et B = 4,1 %  <u>Délai méd. avant tx alternatif</u> : A = 23,3 mois (IC 95 % : 20,7-31,0) et B = 14,7 mois (IC 95 % : 12,6-16,8) (p=0,0001) ⇒ période sans tx : A = 88 sem et B = 36 sem  <u>RG selon les groupes cytogénétiques (n=282)</u> : - dél 17p : A = 64 % (7/11) et B = 20 % (2/10) (p=0,0805) - dél 11q (≠ dél 17p) : A = 87 % (20/23) et B = 29 % (9/31) (p<0,0001) - trisomie 12 (≠ dél 17p, dél 11q) : A = 83 % (20/24) et B = 80 % (8/10) (p=1,0000) - normal : A = 84 % (21/25) et B = 69 % (18/26) (p=0,3238) - dél 13q isolée : A = 91 % (30/33) et B = 62 % (21/34) (p=0,0087) - dél 17q ou dél 11q : A = 79 % (27/34) et B = 27 % (11/41) (p<0,0001)  <u>RG selon les facteurs de stratification</u> : - âge < 65 ans : A = 88 % et B = 55 % (p<0,0001) - âge ≥ 65 ans : A = 76 % et B = 56 % (p=0,0409) - homme : A = 89 % et B = 51 % (p<0,0001) - femme : A = 70 % et B = 68 % (p=1,0000) - gg ≥ 5 cm : A = 76 % et B = 44 % (p=0,0125) - gg < 5 cm : A = 86 % et B = 59 %	<u>Suivi méd.</u> : A = 24,5 mois et B = 24,9 mois  <u>SSP méd. ajustée selon le stade de Rai (I-II vs III-IV)</u> : A = 14,6 mois (IC 95 % : 12,3-21,7) et B = 11,7 mois (IC 95 % : 9,9-13,2), HR=0,58 (IC 95 % : 0,43-0,77), p=0,0001 ⇒ ↓ 42 % du risque de progression de la maladie ou de décès ⇒ A : corrélation entre ↑ taux de réponse et ↑ SSP  <u>SSP méd. selon les groupes cytogénétiques (mois) (n=282)</u> : - dél 17p : A = 10,7 et B = 2,2 (p=0,4066) - dél 11q (≠ dél 17p) : A = 8,5 et B = 8,5 (p=0,4338) - trisomie 12 (≠ dél 17p, dél 11q) : A = 18,3 et B = 12,9 (p=0,0915) - normal : A = 19,9 et B = 14,3 (p=0,5582) - dél 13q isolée : A = 24,4 et B = 13,0 (p=0,0170) - dél 17q ou dél 11q : A = 9,4 et B = 7,7 (p=0,1602)  <u>SSP méd. selon les facteurs de stratification (mois)</u> : - âge < 65 ans : A = 17,7 et B = 11,7 (p<0,0001) - âge ≥ 65 ans : A = 12,5 et B = 12,5 (p=0,2131) - homme : A = 14,1 et B = 12,0 (p=0,0020) - femme : A = 24,9 et B = 11,7 (p=0,0221) - gg ≥ 5 cm : A = 11,1 et B = 8,8 (p=0,2195) - gg < 5 cm : A = 17,7 et B = 12,5 (p=0,0003) - indice fonctionnel 0-1 : A = 14,7 et B = 12,0 (p=0,0002) - indice fonctionnel 2 : A = 7,4 et B =	A (n = 147) et B (n = 147)  <u>Graves reliés au tx</u> : A = 26,5 %, B = 6,8 %  <u>Décès relié au tx</u> : B = 1  <u>Hématologiques de grades 3/4 (temps pour rétablissement en sem)</u> : - neutropénie : A = 41 % (4,4) et B = 25 % (3,7) (p=0,0041) - thrombocytopenie : A = 12 % (1,3) et B = 12 % (7,9) - anémie : A = 11 % (4,4) et B = 18 % (8,1)  <u>Reliés à la perfusion de tous les grades (grades 3/4)</u> : - fièvre : A = 63,9 % (8,2 %) et B = 3,4 % - frissons : A = 49,7 % (3,4 %) et B = aucun - urticaire : A = 15,0 % (2,0 %) et B = 0,7 % - hypotension : A = 14,3 % (1,4 %) et B = aucun - érythème : A = 12,2 % (0,7 %) et B = 0,7 %  <u>Autres</u> : - nausée : A = 12,9 % et B = 34,7 % (0,7 %) - vomissement : A = 6,8 % et B = 18,4 % (0,7 %) - neutropénie fébrile : A = 4,8 % et B = 2,7 % - bactériémie/sepsis : A = 3 % et B = 1,4 %  <u>Administration de facteurs de croissance</u> : A = 9,5 % et B = 4,1 %  <u>Arrêt de l'étude en raison des effets indésirables graves</u> : A = 19,7 % et B = 4,1 %  <u>Causes d'arrêt de tx (toxicités grades 3/4)</u> :

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<p><u>Splénomégalie palpable</u> : A = 35,6 % et B = 37,8 %</p> <p><u>Sous-groupes cytogénétiques (n, A=143 et B=139)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dél 17p : A = 7,7 % et B = 7,2 %</li> <li>- dél 11q : A = 16,1 % et B = 22,3 %</li> <li>- trisomie 12 : A = 16,8 % et B = 7,2 %</li> <li>- normal : A = 17,5 % et B = 18,7 %</li> <li>- dél 13q isolée : A = 23,1 % et B = 24,5 %</li> <li>- autres combinaisons : A = 18,9 % et B = 20,1 %</li> </ul>			<p>(p&lt;0,0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- indice fonctionnel 0-1 : A = 85 % et B = 57 % (p&lt;0,0001)</li> <li>- indice fonctionnel 2 : A = 60 % et B = 0 % (0,1667)</li> </ul> <p><u>Réponses chez les infections à CMV (A)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asymptomatiques : RG = 92 %, RC = 29 %</li> <li>- symptomatiques : RG = 83 %, RC = 26 %</li> </ul>	<p>3,5 (p=0,4245)</p> <p><u>SSP méd. chez les pts avec PCR CMV+</u> : A = 14,6 mois</p> <p><u>Survie globale méd.</u> : pas atteinte, après un suivi méd. de 24,6 mois, 84 % des pts étaient en vie dans chaque groupe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A (n=17) : CMV de grade 3 (n=6), neutropénie (n=2), tuberculose, bronchopneumonie, urticaire, thrombocytopénie, hypotension avec bradycardie sinusale, arrêt cardiaque avec rétablissement immédiat, dyspnée et hypersensibilité, bronchospasme, fibrillation auriculaire (n=1 chacun)</li> <li>- B (n=5) : thrombocytopénie de grade 3 (n=2), leucopénie de grade 3, encéphalite à <i>Listeria monocytogenes</i>, pneumonie (n=1 chacun)</li> </ul> <p><u>Réactivation CMV, tous les grades (grades 3/4)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asymptomatiques : A = 52,4 % (4,1 %) et B = 7,5 %</li> <li>- symptomatiques : A = 15,6 % (4,1 %) et B = 0 %</li> </ul>
<p>Lundin <i>et al.</i>, 2002 [30]</p> <p>Phase II</p> <p>LLC-B symptomatique</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : 18-75 ans, LLC-B, indice fonctionnel 0-1 selon l'OMS, espérance de vie ≥ 12 sem, symptomatique, nécessitent un tx, aucun tx précédent; niveaux sériques de créatinine, bilirubine, ASAT, ALAT et PAL ≤ 125 % de la limite supérieure normale, à moins d'être attribuable à la maladie</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : infection active, grossesse ou allaitement, VIH+, hémolyse auto-immune ou thrombocytopénie nécessitant un tx, insuffisance cardiaque de grade III ou IV</p> <p><u>Âge méd.</u> : 66 ans (44-75)</p> <p><u>Stade de Rai</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I : 10 %</li> <li>- II : 21 %</li> <li>- III : 54 %</li> <li>- IV : 15 %</li> </ul> <p><u>Symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids)</u> : 63 %</p> <p><u>Diamètre maximal des gg</u> :</p>	<p>Alemtuzumab : s.c., 3 mg au jr 1 + 10 mg au jr 3 + 30 mg au jr 5 (2 sites d'injection) puis 3x/sem pendant 18 sem au maximum</p> <p><u>Prémédication</u> : acétaminophène (1 g p.o.), clémastine (2 mg i.v.) 30 min avant et allopurinol (300 mg/jr sem 1-4)</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : valacyclovir (500 mg bid), fluconazole (50 mg/jr) et TMP/SMX (bid 3x/sem) pendant le tx et 8 sem après</p> <p><u>18 cycles complétés</u> : 25 pts</p> <p><u>Délai méd. depuis le diagnostic</u> : 17 mois (1-273)</p>	<p>41 (38*)</p>	<p><u>Cohorte (n=38)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 87 % (IC 95 % : 76-98 %; 81 % de la population en intention de traiter)</li> <li>- RC : 19 %</li> <li>- RP : 68 %</li> <li>- MS : 8 %</li> <li>- MP : 5 %</li> </ul> <p>- délai méd. jusqu'à échec du tx : ≠ atteint, &gt; 18 mois (7-&gt;44)</p> <p><u>Réponse selon la sévérité de la maladie</u></p> <p><u>Stade I/II de Rai (n=11)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 100 %</li> <li>- RC : 9 %</li> <li>- RP : 91 %</li> </ul> <p><u>Stade III/IV de Rai (n=27)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 81 %</li> <li>- RC : 22 %</li> <li>- RP : 59 %</li> <li>- MS : 11 %</li> <li>- MP : 8 %</li> </ul> <p><u>Réponse selon l'âge des pts</u></p> <p><u>Âge &gt; 65 ans (n=20)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 90 %</li> <li>- RC : 20 %</li> </ul>	<p>Aucune mention</p>	<p><u>Hématologiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grades 2/3 : neutropénie (53 %), anémie (39 %), thrombocytopénie (11 %)</li> <li>- grade 4 : neutropénie (21 %), thrombocytopénie (5 %)</li> </ul> <p><u>Non hématologiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grade 1/2 : réactions locales au site d'injection (88 %), fièvre (68 %), frissons (15 %), fatigue (5 %)</li> <li>- grade 3 : fièvre, frissons, fatigue, réactions locales au site d'injection (2 % chaque)</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivation CMV : 4 pts</li> <li>- pneumonie à <i>P. jiroveci</i> : 1 pt</li> </ul> <p><u>Causes d'arrêt de tx (sem 4-17)</u> : complications dues aux infections (n=3), RC (n=2), MP (n=2), toxicité hématologique (n=2), erreurs (n=2), aucune réponse (n=1), eczéma généralisé (n=1)</p>



Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	- aucune atteinte : 17 % - ≤ 5 cm : 63 % - > 5 cm : 20 %	<u>Dose cumulative méd.</u> : 1 213 mg (22-1 793)		- RP : 70 % - MS : 5 % - MP : 5 %  <u>Âge ≤ 65 ans (n=18) :</u> - RG : 83 % - RC : 17 % - RP : 66 % - MS : 11 % - MP : 6 %  Réponse selon l'atteinte ganglionnaire <u>≥ 1 gg &gt; 5 cm (n=7) :</u> - RG : 86 % - RP : 86 % - MS : 14 %  <u>Tous les gg ≤ 5 cm (n=24) :</u> - RG : 88 % - RC : 21 % - RP : 67 % - MS : 4 % - MP : 8 %  <u>Aucune atteinte (n=7) :</u> - RG : 86 % - RC : 29 % - RP : 57 % - MS : 14 %  Réponse selon le site tumoral <u>Sang (n=38) :</u> - RG : 97 %, après une durée méd. de tx de 21 jrs (7-63) - RC : 95 % - RP : 2 %  <u>Moelle osseuse (n=38) :</u> - RG : 79 % - RC : 45 % - RPn : 21 % - RP : 13 %  <u>gg lymphatiques (n=31) :</u> - RG : 87 % - RC : 29 % (diamètre < 2 cm) - RP : 58 %  <u>Rate (n=28) :</u>		

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 90 %</li> <li>- RC : 36 %</li> <li>- RP : 54 %</li> </ul> <p><u>RG cumulative selon la durée de tx et le site tumoral (% des répondants) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sang (n=37) : sem 6 = 100 %, sem 12 = 100 % et sem 18 = 100 %</li> <li>- moelle osseuse (n=30) : sem 6 = 10 %, sem 12 = 45 % et sem 18 = 100 %</li> <li>- gg (n=27) : sem 6 = 42 %, sem 12 = 69 % et sem 18 = 100 %</li> <li>- rate (n=25) : sem 6 = 29 %, sem 12 = 54 % et sem 18 = 100 %</li> </ul>		

\* Nombre de patients chez qui la réponse a été évaluée.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; bid : deux fois par jour; cm : centimètre; CMV : cytomégalovirus; Ctx : chimiothérapie; dél : délétion; g : gramme; gg : ganglion; HR : *hazard ratio*; hrs : heures; IC : intervalle de confiance; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LLC-B : leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B; m : mètre; méd. : médian; µl : microlitre; min : minutes; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MRM : maladie résiduelle minimale; MS : maladie stable; n : nombre de patients; OMS : Organisation mondiale de la Santé; PAL : phosphatase alcaline; PCR : *polymerase chain reaction*; p.o. : *per os*; pt : patient; pts : patients; RC : réponse complète; RG : réponse globale; RP : réponse partielle; RPn : réponse partielle nodulaire; s.c. : sous-cutané; sem : semaine; SNC : système nerveux central; SSP : survie sans progression; TMP/SMX : triméthoprim et sulfaméthoxazole; tx : traitement; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

## 13. ANNEXE V. Alemtuzumab en deuxième intention de traitement

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
<b>ALEMTUZUMAB EN MONOTHÉRAPIE</b>						
Osterborg <i>et al.</i> , 1997 [31]  Phase II multicentrique  LLC récidivante ou réfractaire à la Ctx	<p><u>Critères d'inclusion</u> : LLC, &gt; 18 ans, indice fonctionnel 0-1 selon l'OMS, stade de Rai nécessitant un tx, aucune réponse ou réfractaire à la Ctx de 1<sup>e</sup> intention ou plus, espérance de vie &gt; 12 sem, niveaux de créatinine, bilirubine, ASAT, ALAT et PAL &lt; 125 % de la limite supérieure normale à moins d'être attribuable à la maladie</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : &lt; 3 sem depuis la Ctx précédente, tx aux corticostéroïdes autre que pour la dose de maintenance &lt; 10 mg/jr de prednisone, atteinte du SNC, exposition précédente aux anticorps Campath-1H</p> <p><u>Âge méd.</u> : 57 ans (32-75)</p> <p><u>Stade de Rai</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I : 3 % (1/29)</li> <li>- II : 21 % (6/29)</li> <li>- III : 17 % (5/29)</li> <li>- IV : 59 % (17/29)</li> </ul> <p><u>Symptômes B</u> : 33 % (13/39)</p> <p><u>Nombre de Ctx précédentes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 : 28 % (8/29)</li> <li>- 2 : 24 % (7/29)</li> <li>- 3 : 28 % (8/29)</li> <li>- ≥ 4 : 21 % (6/29)</li> </ul> <p><u>Type de Ctx précédentes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chlorambucil et prednisone seulement : 28 % (8/29)</li> <li>- fludarabine : 10 % (3/29)</li> <li>- CHOP ou régimes similaires : 48 % (14/29)</li> <li>- cyclophosphamide, etoposide ou IFN-α en 2<sup>e</sup> intention : 24 % (7/29)</li> </ul> <p>⇒ LLC a récidivé après une Ctx</p>	<p>Alemtuzumab : i.v., 2 hrs, dose initiale 3 ou 10 mg puis 30 mg, 3x/sem pendant 12 sem au maximum</p> <p><u>Prémédication</u> : acétaminophène (1 g p.o.), clémastine (2 mg i.v.), mépéridine (50 mg i.v.), si indiqué corticostéroïdes</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : acyclovir ou TMP/SMX, optionnelle chez les pts à haut risque</p> <p><u>Tx complété</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 sem : 41 % (12/29)</li> <li>- arrêté après une méd. 6 sem (4-10) : 59 % (17/29)</li> </ul> <p><u>Dose cumulative méd.</u> : 812 mg (43-1 573)</p>	29	<p><u>Cohorte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 42 % (IC 95 % : 23-61 %)</li> <li>- RC : 4 %</li> <li>- RP : 38 %</li> <li>- MS : 41 %</li> <li>- MP : 17 %</li> <li>- 45 % (9/21) des pts dont la LLC était réfractaire aux agents alkylants ont répondu</li> <li>- 38 % (3/8) des pts dont la LLC a récidivé après une Ctx initiale ont répondu</li> </ul> <p><u>Durée méd.</u> : 12 mois (6-&gt;25)</p> <p><u>Réponse selon le site tumoral Sang (n=29)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 97 %, après méd. de 14 jrs (7-42)</li> <li>- RP : 3 %</li> </ul> <p><u>Moelle osseuse (n=25)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 36 %</li> <li>- RP : 16 %</li> <li>- MS : 36 %</li> <li>- MP : 12 %</li> </ul> <p><u>Rate (n=19)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 32 %</li> <li>- RP : 26 %</li> <li>- MS : 42 %</li> </ul> <p><u>gg lymphatiques (n=28)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 7 %</li> <li>- RP : 25 %</li> <li>- MS : 50 %</li> <li>- MP : 18 %</li> </ul>	Aucun décès pendant le tx et les 6 mois suivants	<p><u>Hématologiques reliés au tx</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropénie de grade 4 : 10 %</li> <li>- thrombocytopénie de grade 4 : 7 %</li> <li>- anémie de grades 3/4 : 28 %</li> </ul> <p><u>Non hématologiques reliés au tx</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypotension de grade 3 (3 %)</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivation localisée HSV : 38 %</li> <li>- candidose<sup>a</sup> : 14 % ou 17 %</li> <li>- pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> : 7 %</li> <li>- pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 3 %</li> <li>- pneumonie à <i>Haemophilus influenzae</i> : 3 %</li> <li>- autres pneumonies : 7 %</li> <li>- septicémie : grades 3/4 = 7 % chacun</li> </ul>

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	initiale chez 28 % des pts (8/29) ⇒ LLC réfractaire à ≥ 1 régime contenant un agent alkylant chez 72 % des pts (21/29)					
Keating <i>et al.</i> , 2002 [32]  Phase II multicentrique  LLC-B récidivante ou réfractaire	<u>Critères d'inclusion</u> : adulte, LLC-B active, ≤ 7 tx précédents incluant ≥ 1 agent alkylant, réfractaire à la fludarabine, indice fonctionnel 0-2 selon l'OMS, tx précédent complété 3-6 sem avant le début de l'étude  <u>Critères d'exclusion</u> : tx précédent à l'alemtuzumab, greffe de moelle osseuse précédente, réaction d'anaphylaxie précédente à des anticorps monoclonaux hybrides, infection active, cancer secondaire actif, atteinte du SNC, VIH+, grossesse ou allaitement  <u>Âge méd.</u> : 66 ans (31-86), 28 % > 70 ans  <u>Sexe</u> : 73 hommes et 20 femmes  <u>Stade de Rai</u> : - 0 : 1 % - I : 5 % - II : 17 % - III : 17 % - IV : 59 %  <u>Atteinte des gg</u> : - aucune : 23 % - < 2 cm : 27 % - ≥ 1 gg 2-5 cm : 31 % - ≥ 1 gg > 5 cm : 18 %  <u>Symptômes B</u> : 42 %  <u>Hépatomégalie</u> : 37 %  <u>Splénomégalie</u> : 55 %  <u>Splénectomie</u> : 17 %  <u>Indice fonctionnel selon l'OMS</u> : - 0 : 26 % - 1 : 54 %	Alemtuzumab : i.v., 2 hrs, escalade de dose quotidienne 3, 10 et 30 mg la 1 <sup>e</sup> sem puis 30 mg 3x/sem pendant 12 sem au maximum  <u>Prémédication</u> : diphenhydramine (50 mg), acétaminophène (650 mg) 30 min avant  <u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : TMP/SMX (1 comprimé bid 3x/sem), fampiclovir (250 mg bid ou un équivalent) à partir du j <sup>r</sup> 8, pendant le tx et ≥ 2 mois après  <u>Tx complété</u> : 70 % (65/93)  <u>Délai méd. depuis le diagnostic</u> : 6,1 ans (0,7-37)  <u>Délai méd. depuis tx précédent</u> : 4,1 mois (0,7-33)  <u>Dose cumulative méd.</u> : 673 mg (200-1 106)	93	<u>Cohorte</u> : - RG : 33 % - RC : 2 % - RP : 31 % - RPn : 5 % - MS : 54 %  <u>Délai méd. avant réponse</u> : 1,5 mois (0,4-3,7)  <u>Durée méd.</u> : 8,7 mois (2,5->22,6)  <u>Temps méd. avant progression</u> : - cohorte : 4,7 mois (0,2->23,6) - pts ayant répondu : 9,5 mois (3,0->23,6)  <u>RG selon le stade de Rai</u> : - 0 : 0 % - I : 40 % - II : 44 % - III : 50 % - IV : 25 %  <u>RG selon l'atteinte ganglionnaire</u> : - aucune : 36 % - tous < 2 cm : 44 % - ≥ 1 gg 2-5 cm : 34 % - ≥ 1 gg > 5 cm : 12 %  <u>RG selon l'indice fonctionnel</u> : - 0 : 49 % - 1 : 40 % - 2 : 0 %  <u>RG selon la réponse à la fludarabine</u> : - pts n'ayant pas obtenu de réponse : 29 % - pts ayant obtenu une réponse : 38 %	<u>Après un suivi méd. de 29 mois</u> : - pts en vie : 29 % - pts perdus de vue : 3 % - pts décédés : 68 %  <u>Survie méd.</u> : 16 mois (IC 95 %: 11,8-21,9)  <u>Décès liés au tx</u> : 4  <u>Bénéfices cliniques</u> <u>Résolution des symptômes B ou fatigue</u> : - cohorte : 76 % (45/59) - pts ayant répondu : 100 % (17/17) - pts n'ayant pas répondu : 67 % (28/42)  <u>Résolution de la splénomégalie</u> : - cohorte : 55 % (16/29) - pts ayant répondu : 90 % (9/10) - pts n'ayant pas répondu : 37 % (7/19)  <u>Amélioration de l'indice fonctionnel</u> : - cohorte : 25 % (17/69) - pts ayant répondu : 40 % (8/20) - pts n'ayant pas répondu : 18 % (9/49)  <u>Amélioration de l'anémie</u> : - cohorte : 49 % (25/51) - pts ayant répondu : 73 % (11/15) - pts n'ayant pas répondu : 39 % (14/36)	49 % des pts ont rapporté 65 épisodes d'effets indésirables, dont 75 % reliés au tx  Les plus communs étaient reliés à la perfusion d'alemtuzumab et généralement de grade 1 ou 2.  <u>Reliés à la perfusion</u> : - fièvre de grade 3 : 17 % - frissons de grade 3 : 14 % - fièvre de grade 4 : 3 % - vomissement de grade 3 : 1 %  <u>Grades 3/4</u> : - dyspnée : 12 % - hypotension : 2 % - hypoxie : 2 %  <u>Infections</u> : - tous les grades : 55 % - grades 3/4 : 27 % - sepsis : 10 % - réactivation CMV : 8 % - HSV : 6 %

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<p>- 2 : 20 %</p> <p><u>Formule sanguine</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb ≤ 11,0 g/dl : 61 %</li> <li>- neutrophiles &lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l : 26 %</li> <li>- plaquettes ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l : 58 %</li> </ul> <p><u>Nombre de tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 : 28 %</li> <li>- 3 : 30 %</li> <li>- 4 : 27 %</li> <li>- &gt;4 : 15 %</li> <li>- méd. : 3 (2-7)</li> <li>- jamais répondu à la fludarabine : 48 %</li> <li>- agent alkylant : 100 %, durée méd. de tx = 11,5 mois (0,1-121)</li> </ul>					
Rai <i>et al.</i> , 2002 [33] Phase II multicentrique LLC traitée avec la fludarabine et autres Ctx	<p><u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans, LCC-B ou LPL-T, aucune réponse à la fludarabine précédente, rechute &lt; 6 mois après une réponse à la fludarabine ou aucune réponse à Ctx précédente, indice fonctionnel 0-1 selon l'OMS, espérance de vie ≥ 12 sem</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : tx précédent à l'alemtuzumab, transplantation précédente de moelle osseuse ou autre organe, infection active, 2<sup>e</sup> cancer actif, atteinte du SNC, VIH+, grossesse ou allaitement</p> <p><u>Diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LLC-B : 23 pts</li> <li>- LPL-T : 1 pt</li> </ul> <p><u>Sexe</u> : 15 hommes et 9 femmes</p> <p><u>Stade de Rai</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 : 4 %</li> <li>- I/II : 25 %</li> <li>- III/IV : 71 %</li> </ul> <p><u>Atteinte des gg</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous ≤ 2 cm : 23 %</li> <li>- ≥ 1 gg &gt; 2 mais &lt; 5 cm : 27 %</li> <li>- ≥ 1 gg &gt; 5 cm : 50 %</li> </ul>	<p>Alemtuzumab : i.v., 2 hrs, dose initiale 10 mg puis 30 mg 3x/sem pendant 16 sem au maximum</p> <p><u>Prémédication</u> : diphénhydramine (50 mg), acétaminophène (650 mg), 30 min avant, corticostéroïdes si indiqué</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : optionnelle, non décrite</p> <p><u>Délai méd. depuis le diagnostic</u> : 61 mois (6-222)</p>	24	<p><u>Cohorte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RP : 33 % (IC 95 % : 16-55 %)</li> <li>- MS : 25 %</li> </ul> <p><u>Délai méd. avant réponse</u> : 3,9 mois (1,6-5,3)</p> <p><u>Durée méd.</u> : 15,4 mois (4,6-&gt;38,0)</p> <p><u>RP selon le stade de Rai</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 : 100 %</li> <li>- I/II : 66 %</li> <li>- III/IV : 18 %</li> </ul> <p><u>RG selon l'atteinte ganglionnaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous ≤ 2 cm : 20 %</li> <li>- ≥ 1 gg &gt; 2 mais &lt; 5 cm : 67 %</li> <li>- ≥ 1 gg &gt; 5 cm : 27 %</li> </ul> <p><u>Réponses selon le site tumoral Sang</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- décompte de lymphocytes normalisé : 75 %</li> <li>- amélioration ≥ 50 % : 10 %</li> </ul> <p><u>Moelle osseuse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 37 %</li> <li>- amélioration ≥ 50 % : 21 %</li> </ul> <p><u>Rate</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- splénomégalie résorbée : 38 %</li> <li>- amélioration ≥ 50 % : 8 %</li> </ul>	<p><u>Survie méd.</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte : 27,5 mois (&lt;1-≥47,1)</li> <li>- pts ayant répondu : 35,8 mois (8,8-≥47,1)</li> </ul> <p><u>Délai méd. avant progression</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte : 7,1 mois (0,5-&gt;42,0)</li> <li>- pts ayant répondu : 19,6 mois (7,7-&gt;42,0)</li> </ul>	<p><u>Hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropénie : début d'étude = 20,8 %, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> sem tx = 59,1 %</li> <li>- thrombocytopénie : début d'étude = 41,7 %, après 1 mois tx = 20 %, après 2 mois tx = 7,1 %</li> </ul> <p><u>Non hématologiques grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fièvre : 17 %</li> <li>- frissons : 17 %</li> <li>- vomissement : 17 %</li> <li>- dyspnée : 4 %</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous grades : 41,7 %, dont 33 % pulmonaires</li> <li>- graves au mois 1 : 8 %</li> <li>- graves au mois 2 : 6 %</li> <li>- graves au mois 3 : 7 %</li> <li>- 2 décès en raison de complications infectieuses</li> </ul>

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<p><u>Splénomégalie</u> : 54 %</p> <p><u>Hépatomégalie</u> : 17 %</p> <p><u>Nombre de tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 : 41 %</li> <li>- 3 : 25 %</li> <li>- ≥ 4 : 34 %</li> <li>- méd. : 3 (1-8)</li> </ul> <p><u>Tx précédents avec fludarabine ou agents alkylants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fludarabine : 100 %</li> <li>- ≠ RC/RP à la fludarabine : 54 %</li> <li>- rechute dans les 6 mois après une réponse à la fludarabine : 17 %</li> <li>- sensible à la fludarabine : 29 %</li> <li>- agent alkylant précédent : 92 %</li> <li>- pts réfractaires aux agents alkylants : 58 %</li> <li>- pts réfractaires à la fludarabine et aux agents alkylants : 33 %</li> </ul>			<p><u>gg lymphatiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amélioration de la lymphadénopathie ≥ 50 % : 36 %</li> </ul> <p><u>Foie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hépatomégalie résorbée : 50 %</li> </ul>		
Ferrajoli <i>et al.</i> , 2003 [34] Phase II Syndrome lymphoprolifératif	<p><u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 16 ans, &gt; 20 % des cellules tumorales CD52+, &lt; 20 % de la probabilité de réponse prédite au tx conventionnel, indice fonctionnel 0-2 selon l'OMS, niveaux de créatinine et bilirubine conjuguée &lt; 2x la limite supérieure normale à moins d'être secondaires à une infiltration directe</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : réaction d'anaphylaxie précédente à des anticorps monoclonaux hybrides, &lt; 3 sem depuis Ctx précédente, grossesse ou allaitement, toutes maladies sévères concomitantes ou troubles mentaux</p> <p><u>Caractéristiques de la cohorte</u> <u>Diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LLC-B : 54 % (42/78)</li> <li>- LPL-T : 23 % (18/78)</li> <li>- lymphome cutané T : 8 % (6/78)</li> <li>- LPL-B : 4 % (3/78)</li> <li>- lymphome T : 4 % (3/78)</li> <li>- lymphome du manteau : 4 %</li> </ul>	<p>Alemtuzumab : i.v., escalade de dose quotidienne 3, 10 et 30 mg la 1<sup>e</sup> sem puis 30 mg 3x/sem pendant 4 sem minimum et 12 sem maximum</p> <p><u>Prémédication</u> : diphénhydramine (50 mg), acétaminophène (650 mg) 30 min avant</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : TMP/SMX (160/800 mg bid 3x/sem), valacyclovir (500 mg/jr) à partir du jr 8, pendant le tx et ≥ 2 mois après</p> <p><u>Tx reçu</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 sem : la majorité</li> <li>- 8 sem : 15 %</li> <li>- 12 sem : 13 %</li> </ul> <p><u>Délai méd. depuis le</u></p>	78	<p><u>Cohorte (n=78)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 35 %</li> <li>- RC : 13 %, durée méd. = 18 mois</li> <li>- RP : 22 %, durée méd. = 7 mois</li> </ul> <p><u>LLC-B (n=42)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 31 %</li> <li>- RC : 5 %</li> <li>- RP : 24 %</li> <li>- RPn : 2 %</li> </ul> <p><u>LLC-B sensibles à la fludarabine (n=19)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 37 %</li> <li>- RC : 11 % (2/19)</li> <li>- RP : 26 % (5/19)</li> </ul> <p><u>LLC-B réfractaires à la fludarabine (n=23)</u> : RG : 26 %, toutes RP</p> <p><u>Proportion des pts de la cohorte (n=78) ayant répondu à l'alemtuzumab selon les sites tumoraux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sang : 84 %</li> <li>- moelle osseuse : 49 %</li> <li>- rate : 56 %</li> <li>- foie : 59 %</li> </ul>	<p><u>Survie méd.</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte : 12 mois</li> <li>- pts ayant répondu : 25 mois</li> </ul>	<p><u>Cohorte (n=78)</u> <u>Hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- thrombocytopénie : grade 3 = 28 %, grade 4 = 13 %</li> <li>- neutropénie : grade 3 = 19 %, grade 4 = 15 %</li> </ul> <p><u>Non hématologiques grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dyspnée : grade 3 = 5 %, grade 4 = 4 %</li> <li>- hypotension : 1 %</li> <li>- frissons : 1 %</li> <li>- céphalée : 1 %</li> <li>- fièvre : 1 %</li> </ul> <p>≥ 1 épisode d'infection ou de fièvre : 46 % dont 71 % des pts avec LLC-B (30/42)</p> <p><u>Principales infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivation CMV : 20 %</li> <li>- pneumonie : 13 %</li> <li>- HSV : 4 %</li> <li>- pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> : 1 % (1 pt non observant du tx prophylactique)</li> </ul>

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<p>(3/78) - proliférations à grands lymphocytes granuleux : 2 % (2/78) - leucémie à tricholeucocytes : 1 % (1/78)</p> <p>Âge méd. : 61 ans (29-83)</p> <p>Tx précédents méd. : 3 (0-9)</p> <p>Caractéristiques des pts avec LLC-B Âge méd. : 61 ans (35-75)</p> <p>Stade de Rai : - I/II : 24 % (10/42) - III/IV : 76 % (32/42)</p> <p>Niveau méd. <math>\beta_2</math>-macroglobuline : 5,3 mg/dl (2-59,4)</p> <p>Tx précédents : - méd. : 3 (1-9) - pts réfractaires à la fludarabine : 55 % (23/42) - pts réfractaires à un agent alkylant : 55 % (23/42) - pts réfractaires à la fludarabine et à un agent alkylant : 40 % (17/42)</p>	<p>diagnostic : - cohorte : 7 ans (0-24) - pts avec LLC-B : 7 ans (1-24)</p>		- gg lymphatiques : 39 %		
Lozanski <i>et al.</i> , 2004 [35] Phase II LLC avec mutation ou dél p53	<p>Âge méd. : 61 ans (47-74)</p> <p>Sexe : 29 hommes, 7 femmes</p> <p>Stade de Rai : - I/II (risque intermédiaire) : 25 % - III/IV (haut risque) : 75 %</p> <p>Tx précédents : - méd. : 3 (1-12) - pts réfractaires à la fludarabine : 81 %</p> <p>Groupes cytogénétiques : - anomalies chez 92 % - dél (13)(q14) : 64 % - dél (11)(q22.3) : 44 % - dél (17)(p13.1) : 33 % - mutation p53 : 31 % - dél (6)(q21) : 11 %</p>	<p>Alemtuzumab : i.v., escalade de dose 3 mg au jr 1 + 10 mg au jr 2 + 30 mg au jr 3 puis 30 mg 3x/sem pendant 12 sem</p> <p>Prophylaxie anti-infectieuse : TMP/SMX (double dose bid 3x/sem), acyclovir (800 mg p.o. 3x/jr ou un équivalent) pendant le tx et 6 mois après</p> <p>Support avec facteurs de croissance</p>	36	<p>Cohorte : - RG : 31 % - RC : 6 % - RP : 25 % - durée méd. : 10 mois (3-36)</p> <p>RG selon les groupes cytogénétiques : - mutation p53 ou dél (17)(p13.1) : 40 % (6/15), toutes RP; mutation/dél p53 durée méd. de la réponse = 8 mois (3-17) - trisomie 12 : 33 % (1/3) - dél (11)(q22.3) : 27 % (3/11) - dél (13)(q14) : 25 % (1/4) - normal : 0 % (0/3)</p> <p>RG selon l'âge : - &lt; 60 ans (n=17) : 29 % - ≥ 60 ans (n=19) : 32 %</p>	Aucune mention	Aucune mention

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trisomie 12 : 8 %</li> <li>- normal : 8 %</li> <li>- mutation p53 ou dél (17)(p13.1) : 42 % (15/36)</li> </ul>			<p><u>RG selon le stade de Rai :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- risque intermédiaire (n=9) : 44 %</li> <li>- haut risque (n=27) : 26 %</li> </ul> <p><u>RG selon le nb de tx précédents :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤3 (n=18) : 33 %</li> <li>- &gt;3 (n=3) : 28 %</li> </ul> <p><u>RG selon la réponse à la fludarabine précédente :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensible (n=7) : 57 %</li> <li>- réfractaire (n=29) : 24 %</li> </ul>		
<b>ALEMTUZUMAB EN COMBINAISON</b>						
Faderl <i>et al.</i> , 2003 [36] Phase II Syndromes lymphoprolifératifs récidivants ou réfractaires	<p><u>Critères d'inclusion :</u> syndromes lymphoprolifératifs récidivants ou réfractaires CD20+ et CD52+, indice fonctionnel 0-2 selon l'ECOG, créatinine sérique ≤ 2 mg/dl, bilirubine totale sérique ≤ 2 mg/dl</p> <p><u>Caractéristiques de la cohorte</u> <u>Âge méd.</u> : 62 ans (44-79)</p> <p><u>Sexe</u> : 33 hommes, 15 femmes</p> <p><u>Diagnostic :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LLC : 67 % (32/48)</li> <li>- LLC/LPL : 19 % (9/48)</li> <li>- LPL : 2 % (1/48)</li> <li>- lymphome du manteau : 8 % (4/48)</li> <li>- syndrome de Richter : 4 % (2/48)</li> </ul> <p><u>Stade de Rai ≥ 3</u> : 79 %</p> <p><u>Indice fonctionnel selon l'ECOG :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0-1 : 90 %</li> <li>- 2 : 10 %</li> </ul> <p><u>Site de la maladie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sang périphérique : 75 % (36/48)</li> <li>- moelle osseuse : 92 % (44/48)</li> <li>- gg lymphatiques : 90 % (43/48)</li> <li>- foie/rate : 29 % (14/48)</li> </ul> <p><u>Tx précédents :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- méd. : 4 (1-9)</li> <li>- rituximab : 67 % (32/48)</li> <li>- alemtuzumab : 2 % (1/48)</li> </ul>	<p>Alemtuzumab : i.v., escalade de dose 3, 10 et 30 mg 3 jrs consécutifs de la sem 1 puis 30 mg jrs 3 et 5 des sem 2-4; les pts pouvaient recevoir un 2<sup>e</sup> cycle de 28 jrs selon la réponse et la toxicité</p> <p>Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> / sem x 4 sem</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse :</u> TMP/SMX, valacyclovir (ou équivalent) pendant le tx et ≥ 2 mois après</p> <p><u>Cycles alemtuzumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2<sup>e</sup> cycle reçu : 15 %</li> <li>- ≤ 1 cycle complété : 10 %</li> </ul> <p><u>Causes d'arrêt de tx :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MP : 2 pts</li> <li>- complications infectieuses : 2 pts (1 pneumonie, 1 réaction anaphylactique)</li> </ul>	48 (32 LLC)	<p><u>Cohorte (n=48) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 52 %</li> <li>- RC : 8 %</li> <li>- RPN : 4 %</li> <li>- RP : 40 %</li> <li>- MS ou MP : 48 %</li> </ul> <p><u>Patients atteints de LLC (n=32) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 63 %</li> <li>- RC : 6 %</li> <li>- RP : 50 %</li> </ul> <p><u>Proportion des pts avec LLC (n=32) ayant répondu à l'alemtuzumab selon les sites tumoraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sang : 90 % (26/29)</li> <li>- moelle osseuse : 36 % (9/25)</li> <li>- gg lymphatiques : 70 % (21/30)</li> <li>- foie/rate : 80 % (8/10)</li> </ul>	<p><u>Suivi méd.</u> : 6,5 mois (1-20)</p> <p><u>Délai méd. avant progression</u> : 6 mois</p> <p><u>Survie globale méd.</u> : 11 mois</p>	<p><u>Cohorte (n=48)</u></p> <p><u>Infections :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 1 : 52 %</li> <li>- réactivation CMV : 27 % dont 15 % symptomatique</li> <li>- fièvre d'origine inconnue : 13 %</li> <li>- pneumonie : 10 %</li> <li>- sinusite : 6 %</li> </ul>



Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rituximab+alemtuzumab : 8 % (4/48)</li> <li>- réfractaires aux alkylants : 52 % (25/48)</li> <li>- réfractaires à la fludarabine : 54 % (26/48)</li> <li>- réfractaires aux alkylants et à la fludarabine : 49 % (22/48)</li> </ul> <p><u>Données hématologiques méd.</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucocyte : 35,8 x 10<sup>9</sup>/l (4-435)</li> <li>- Hb : 10,3 g/dl (6,4-15,2)</li> <li>- plaquette : 64 x 10<sup>9</sup>/l (4-542)</li> <li>- β<sub>2</sub>-microglobuline : 5,2 mg/dl (2,4-15,8)</li> </ul>					
Elter <i>et al.</i> , 2005 [37] Phase II LLC-B récidivante ou réfractaire	<p><u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans, LLC-B récidivante ou réfractaire, ≥ 1 tx précédent, tx précédent à la fludarabine, alemtuzumab ou rituximab complété ≥ 6 mois avant le début de l'étude, fonction médullaire adéquate (≥ 1500 neutrophiles/<math>\mu</math>l)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : indice fonctionnel &gt; 2 selon l'ECOG/OMS, infection sévère de grade 4 3 mois avant tx, réaction d'anaphylaxie précédente après l'exposition à des anticorps monoclonaux humanisés, maladies sévères concomitantes, 2<sup>e</sup> cancer actif, Ctx ou Rtx précédente pour autre maladie néoplasique</p> <p><u>Âge méd.</u> : 61,47 ans (38-80)</p> <p><u>Sexe</u> : 27 hommes, 9 femmes</p> <p><u>Stade de Binet</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A : 0 %</li> <li>- B : 22 %</li> <li>- C : 78 %</li> </ul> <p><u>Tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- méd. : 2 (1-8)</li> <li>- fludarabine : 61 % dont 26 % en combinaison avec le rituximab</li> <li>- rituximab et Ctx : 39 %</li> </ul>	36	<p><u>Cohorte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 83 % (IC 95 % : 67-93 %)</li> <li>- RC : 30 % (IC 95 % : 17-48 %)</li> <li>- RP : 53 % (IC 95 % : 36-69 %)</li> <li>- MS : 3 % (IC 95 % : 0-16 %)</li> <li>- MP : 14 % (IC 95 % : 5-30 %)</li> </ul> <p><u>Réponse selon la réponse aux tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 67 % (8/12)</li> <li>- RC : 33 % (4/12)</li> <li>- RP : 33 % (4/12)</li> </ul> <p><u>Réponse chez les pts avec LLC récidivante à l'entrée dans l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 92 % (22/24)</li> <li>- RC : 29 % (7/24)</li> <li>- RP : 63 % (15/24)</li> </ul> <p><u>Réponse chez les pts ayant déjà reçu la fludarabine</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 27 % (6/22)</li> <li>- RP : 55 % (12/22)</li> <li>- MS : 5 % (1/22)</li> <li>- MP : 14 % (3/22)</li> <li>- pts réfractaires : 67 % (6/9)</li> </ul> <p><u>Réponse chez les pts ayant déjà reçu l'alemtuzumab</u> : RP = 75 % (3/4)</p>	<p><u>Suivi méd.</u> : 15 mois</p> <p><u>Survie méd.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte : 35,6 mois</li> <li>- pts ayant obtenu RC (n=11) : ≠ atteinte</li> </ul> <p><u>Délai méd. avant progression</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte : 12,97 mois</li> <li>- pts ayant obtenu RC (n=11) : 21,9 mois</li> </ul>	<p><u>Hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucopénie : 44 %</li> <li>- thrombocytopénie : 30 %</li> <li>- neutropénie : 26 %</li> <li>- anémie : 3 %</li> </ul> <p><u>Non hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections : 5 %</li> <li>- œdème : 4 %</li> <li>- dyspnée : 3 %</li> <li>- frissons : 1 %</li> <li>- fièvre : 1 %</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivation CMV : 6 %</li> </ul>	

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- agents alkylants : 75 %</li> <li>- alemtuzumab seul : 11 %</li> <li>- réfractaires aux tx précédents : 33 %</li> <li>- réfractaires à la fludarabine : 41 %</li> </ul> <p><u>Antigène CMV+</u> : 80 %</p>					

<sup>a</sup> Deux résultats sont présentés dans le texte et tableau, 14 % (4/29) et 17 % (5/29).

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; bid : deux fois par jour; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; cm : centimètre; CMV : cytomégalovirus; Ctx : chimiothérapie; dél : délétion; dl : décilitre; g : gramme; gg : ganglion; Hb : hémoglobine; hrs : heures; HSV : *Herpes simplex virus*; IC : intervalle de confiance; IFN- $\alpha$  : interféron alpha; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; l : litre; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LLC-B : leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B; LPL : leucémie prolymphocytaire; LPL-B : leucémie prolymphocytaire B; LPL-T : leucémie prolymphocytaire T; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; min : minute; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre de patients; OMS : Organisation mondiale de la Santé; PAL : phosphatase alcaline; p.o. : *per os*; pt : patient; pts : patients; RC : réponse complète; RG : réponse globale; RP : réponse partielle; RPn : réponse partielle nodulaire; Rtx : radiothérapie; sem : semaine; SNC : système nerveux central; TMP/SMX : triméthoprim et sulfaméthoxazole; tx : traitement,  $\mu$ l : microlitre; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

## 14. ANNEXE VI : Alemtuzumab en traitement de consolidation et éradication de la maladie résiduelle

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
Wendtner <i>et al.</i> 2004 [38] Mise à jour, Schweighofer <i>et al.</i> 2006 [39] Phase III randomisée multicentrique (groupe GCLLSG) LLC-B traitée en 1 <sup>er</sup> intention avec la fludarabine Arrêt prématuré de l'étude en raison de toxicité grave	<u>Critères d'inclusion</u> : 18-66 ans, LLC-B, RC/RP après tx de fludarabine±cyclophosphamide <u>Critères d'exclusion</u> : cytopénie autoimmune, infections sévères avec fludarabine ± cyclophosphamide, toute condition nécessitant l'usage à long terme de corticostéroïdes oraux <u>Âge méd.</u> : 60 ans (37-66) <u>Sexe</u> : 15 hommes, 6 femmes <u>Tx 1<sup>er</sup> intention précédents</u> : - fludarabine ± cyclophosphamide (6 cycles) : 100 % - fludarabine seule : 48 % (10/21) - fludarabine + cyclophosphamide : 52 % (11/21) <u>Stade de Binet</u> : - A : 19 % (4/21) - B : 67 % (14/21) - C : 14 % (3/21) <u>Stade de Rai</u> : - I : 10 % (2/21) - II : 76 % (16/21) - III : 5 % (1/21) - IV : 10 % (2/21) <u>Réponse aux tx précédents</u> : - RC : 14 % (3/21) - RPn : 14 % (3/21) - RP : 71 % (15/21) <u>Anomalies cytogénétiques</u> : - 13q- : 57 % (12/21) - normal : 29 % (6/21) - 11q- : 24 % (5/21) - 6q- : 14 % (3/21) - +12q : 10 % (2/21) - 3q- : 5 % (1/21) - t(14q32) : 5 % (1/21) - +8q : 5 % (1/21)	A) Alemtuzumab : i.v., 2hrs, escalade de dose 3, 10 et 30 mg 3 jrs consécutifs puis 30 mg 3x/jr pour 12 sem maximum; initié 30-90 jrs après la dernière dose de fludarabine±cyclophosphamide B) Observation <u>Prémédication</u> : antihistaminique (ex. clémastine 2 mg i.v.), acétaminophène (500 mg p.o.), prednisone (100 mg i.v.) <u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : cotrimoxazole (960 mg p.o. bid 3x/sem), famciclovir (250 mg p.o. bid) pendant le tx et ≥ 2 mois après <u>Tx complété A (n=11)</u> : - ≥ 3 sem : 100 % - 12 sem : 18 % <u>Délai méd. depuis dernière dose</u> : 67 jrs (45-90) <u>Dose cumulative méd.</u> : 283 mg (213-1 033)	23 (21*) A : 11 B : 10	<u>Réponse 6 mois après la randomisation</u> : - RC : A = 27 % et B = 20 % - RPn : A = 0 % et B = 20 % - RP : A = 73 % (tous avaient une splénomégalie résiduelle, 1 pt avait en plus une lymphadénopathie résiduelle) et B = 30 % - MP : A = 0 % et B = 30 % - RG (A vs B) : 11/11 vs 7/10, p=0,059 <u>MRD sanguine</u> : éradication en faveur de A (p=0,048)	<u>Survie globale</u> : tous les pts en vie <u>SSP moy. depuis la 1<sup>er</sup> dose tx 1<sup>er</sup> intention (suivi méd. de 21,4 mois)</u> : A = pas de progression vs B = 24,7 mois (IC 95 % : 19-30,3), ↑ en faveur de A (p=0,036) <u>SSP à partir de la randomisation (suivi méd. de 14,4 mois)</u> : A = pas de progression vs B : 17,8 mois (IC 95 % : 12,5-23), ↑ en faveur de A (p=0,036) Mise à jour 2006 <u>SSP méd. à partir de la randomisation (suivi méd. de 48 mois)</u> : A = pas de progression vs B = 20,6 mois, ↑ en faveur de A (p=0,004) <u>Progression de la maladie</u> : A = 27 % vs B = 80 % <u>Décès</u> : 1 pt dans chaque groupe	<u>Hématologiques</u> : - neutropénie : grade 3 = 19 % (4/21), grade 4 = 14 % (3/21) - thrombocytopénie : grades 3/4 = 10 % (2/21) chacun - anémie : grades 3/4 = 5 % (1/21) chacun <u>Infections</u> : - grade 3 : 33 % (7/21) et grade 4 : 5 % (1/21) - réactivation CMV (19 %), aspergillose de grade 4 (5 %), HSV de grade 3 (5 %), <i>Herpes zoster</i> de grade 3 (5 %), tuberculose de grade 3 (5 %), pneumonie à CMV de grade 3 (5 %)

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	- 14q- : 10 % (2/21)					
O'Brien <i>et al.</i> 2003 [40] Phase II LLC ayant répondu à une Ctx précédente	<p><u>Critères d'inclusion</u> : LLC, ayant répondu à une Ctx précédente (RC avec MRD, RP ou RPn)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : niveaux de créatinine, bilirubine ou transaminases <math>\geq 2x</math> la limite supérieure normale, indice fonctionnel 3-4 selon l'ECOG, infection active, tx précédent avec alemtuzumab, réaction d'anaphylaxie précédente après l'exposition à des anticorps monoclonaux humanisés, &lt; 3 sem depuis Ctx précédente</p> <p><u>Âge méd.</u> : 60 ans (44-79)</p> <p><u>Nb de tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 : 34 %</li> <li>- 2-3 : 49 %</li> <li>- <math>\geq 4</math> : 17 %</li> <li>- méd. 2 (1-7)</li> </ul> <p><u>Réponse à la Ctx précédente</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 7 %</li> <li>- RP : 51 %</li> <li>- RPn : 41 %</li> </ul> <p><u>Taille maximale des gg</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 cm : 68 %</li> <li>- 1-2 cm : 17 %</li> <li>- 3 cm : 14 %</li> </ul> <p><u>Données hématologiques méd.</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb : 13,5 g/dl (9,5-15,5)</li> <li>- leucocyte : <math>4,7 \times 10^9/l</math> (1,5-16)</li> <li>- plaquette : <math>135 \times 10^9/l</math> (41-263)</li> </ul>	<p>Alemtuzumab : i.v., 2hrs, escalade de dose 3 mg à 10 mg 3x/sem x 4 sem; si MRD, 30 mg 3x/sem x 4 sem (10 mg : n=24 et 30 mg : n=17)</p> <p><u>Prémédication</u> : diphéhydramine (50 mg), acétaminophène (650 mg)</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : valacyclovir (500 mg/jr ou équivalent), TMP/SMX (1 comprimé bid 3x/sem) pendant le tx et 2 mois après</p>	41	<p><u>Taux de réponse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RG : 46 %</li> <li>- 10 vs 30 mg : 39 % vs 56 % (p=ns)</li> </ul> <p><u>Réponse selon le site tumoral</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gg lymphatiques : 13 % (2/13)</li> <li>- nodules médullaires : 48 % (15/31)</li> <li>- lymphocytes médullaires <math>&gt;30</math> % : 86% (6/7)</li> <li>- <i>immunophenotyping</i> pour MRD médullaire : 86 % (25/29)</li> <li>- PCR pour réponse moléculaire : 38 % (11/29)</li> </ul>	<p><u>Suivi méd.</u> : 18 mois</p> <p><u>Délai méd. jusqu'à la progression de la maladie</u> : <math>\neq</math> atteint avec 6 pts sans maladie 24-38 mois après tx</p>	<p><u>Hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropénie : 30 % (<math>\uparrow</math> avec 30 mg vs 10 mg [71 % vs 17 %])</li> <li>- thrombocytopénie : 14 %</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 37 % (15/41 dont 9 réactivations CMV)</li> <li>- 3 pts ont développé un lymphome à grande cellule EBV+</li> </ul>
Montillo <i>et al.</i> 2006 [41] Phase II LLC traitée avec la fludarabine	<p><u>Critères d'inclusion</u> : &lt;65 ans., LLC-B, RC avec MRD, RP ou RPn à un tx d'induction à base de fludarabine</p> <p><u>Âge méd.</u> : 55,5 ans (40-63)</p> <p><u>Sexe</u> : 23 hommes, 11 femmes</p> <p><u>Stade de Binet avant tx avec fludarabine</u> :</p>	<p>Alemtuzumab : s.c., escalade de dose quotidienne 1, 3 et 10 mg puis 10 mg 3x/sem x 6 sem; initié <math>\geq 8</math> sem après Ctx</p> <p><u>Prémédication</u> : acétaminophène (1 000 mg), chlorphéniramine</p>	34	<p><u>Taux de réponse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 79,4 % (dont 56 % avec MRD-)</li> <li>- RPn : 11,8 %</li> <li>- RP : 8,8 %</li> </ul> <p><math>\Rightarrow</math> Amélioration significative de la qualité de la réponse après un tx de consolidation avec l'alemtuzumab (p&lt;0,0001)</p>	<p><u>Suivi méd.</u> : 25,5 mois (4-45)</p>	<p><u>Toxicités de grade 3 en cours de tx</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fièvre : 3 %</li> <li>- urticaire : 3 %</li> </ul> <p><u>Réactivation CMV</u> : 53 %</p>

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A : 47 %</li> <li>- B : 47 %</li> <li>- C : 6 %</li> </ul> <p><u>Tx précédents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fludarabine seule : 91 %</li> <li>- fludarabine+cyclophosphamide : 3 %</li> <li>- fludarabine→fludarabine+cyclophosphamide : 6 %</li> </ul> <p><u>Gène IqVH non muté</u> : 29 % (5/17)</p> <p><u>Réponse après tx avec fludarabine</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 35 %</li> <li>- RP : 44 %</li> <li>- RPn : 21 %</li> <li>- MRD : 100 %</li> </ul>	<p>(10 mg)</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> :</p> <p>cotrimoxazole (1 comprimé p.o. 3x/sem), acyclovir (400 mg p.o. bid) pendant le tx et 6 mois après</p> <p><u>Délai méd. depuis la dernière dose de Ctx précédente</u> : 16 sem (12-76)</p> <p><u>Tx complété</u> : 100 %</p>				
Hainsworth <i>et al.</i> 2008 [42] Phase II multicentrique	<p><u>Critères d'inclusion</u> : &gt;18 ans, LLC-B CD20+ ou lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes non traités, LLC de stade Rai II-IV nécessitant un tx, indice fonctionnel 0-2 selon l'ECOG, maladie mesurable, bilirubine sérique ≤2 mg/dl, créatinine sérique ≤2 mg/dl, décompte plaquettaire &gt;50 000/μl</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : infection active, autre cancer traité 5 ans avant l'étude, anémie hémolytique auto-immune sévère, atteinte du SNC</p> <p><u>Âge méd.</u> : 60 ans (40-80)</p> <p><u>Sexe</u> : 26 hommes, 15 femmes</p> <p><u>Diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LLC : 68 % (28/41)</li> <li>- LPL : 32 % (13/41)</li> </ul> <p><u>Indice fonctionnel selon l'ECOG</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 : 66 %</li> <li>- 1 : 32 %</li> <li>- 2 : 2 %</li> </ul> <p><u>Stade de Rai de la LLC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I : 5 %</li> <li>- II : 39 %</li> </ul>	<p>Alemtuzumab : i.v., escalade de dose quotidienne 3, 10 et 30 mg à la 1<sup>e</sup> sem puis 30 mg 3x/sem x 4 sem; 83 % (34/41) ont initié le tx</p> <p><u>Prémédication</u> :</p> <p>acétaminophène (650 mg p.o.), diphénhydramine (50 mg p.o. ou i.v.) 30 min avant; si indiqué mépéridine (25-50 mg i.v. pendant l'infusion)</p> <p><u>Prophylaxie anti-infectieuse</u> : TMP/SMX (1 comprimé bid 3x/sem), famciclovir (250 mg bid) pendant le tx et 2 mois après</p> <p><u>Doses reçues</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 : 49 % (20/41)</li> <li>- ≥6 : 17 % (7/41)</li> <li>- &lt;6 : 17 % (7/41)</li> </ul> <p><u>Causes d'arrêt de tx (n=14)</u> :</p>	41	<p><u>Réponse après fludarabine/rituximab (n=38)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 13 %</li> <li>- RP : 58 %</li> <li>- MS : 27 %</li> <li>- MP : 0 %</li> </ul> <p><u>Réponse après la fin des tx (n=38, dont 34 ont reçu ≥ 1 dose d'alemtuzumab)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 21 %</li> <li>- RP : 55 %</li> <li>- MS : 19 %</li> <li>- MP : 5 %</li> </ul>	<p><u>Suivi méd.</u> : 41 mois</p> <p><u>SSP (n=41)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- après le suivi : 60 %</li> <li>- estimée : 42 mois</li> <li>- à 2 ans : 67 %</li> <li>- à 3 ans : 55 %</li> <li>- à 4 ans : 47 %</li> </ul> <p><u>Survie globale méd.</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en date d'analyse : ≠ atteinte</li> <li>- à 4 ans : 82 % (IC 95 % : 65-91 %)</li> </ul> <p><u>Décès</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- suite de la maladie : 4 pts</li> <li>- relié au tx : 2 pts</li> <li>- maladie récurrente : 1 pt (carcinome rénal)</li> </ul>	<p>Avec alemtuzumab (n=34)</p> <p><u>Hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropénie : 12 %</li> <li>- thrombocytopénie : 9 %</li> <li>- anémie : 3 %</li> <li>- neutropénie fébrile : 9 %</li> </ul> <p><u>Non hématologiques de grades 3/4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypersensibilité à la perfusion : 21 %</li> <li>- toxicité cutanée : 12 %</li> <li>- fatigue : 6 %</li> <li>- nausée et vomissement : 12 %</li> <li>- neuropathie périphérique : 3 %</li> <li>- déshydratation : 9 %</li> <li>- faiblesse : 6 %</li> <li>- myalgie : 3 %</li> <li>- diarrhée : 3 %</li> </ul> <p><u>Infections</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivation CMV : 15 %</li> <li>- infiltrat pulmonaire : 6 %</li> </ul>

Auteurs	Population	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
	- III : 10 % - IV : 14 % <u>Décompte de leucocytes chez les pts LLC (n=28) :</u> - <10 000 : 25 % - 10 000-50 000 : 46 % - >50 000 : 29 %	- toxicité reliée à la perfusion : 5 - infections : 5 - myélosuppression : 2 - toxicité gastro-intestinale : 1 - changement à la voie s.c. : 1				

\* Nombre de patients chez qui la réponse a été évaluée.

bid : deux fois par jour; cm : centimètre; CMV : cytomégalovirus; Ctx : chimiothérapie; dl : décilitre; EBV : virus d'Epstein-Barr; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; g : gramme; gg : ganglion; Hb : hémoglobine; hrs : heures; HSV : *Herpes simplex virus*; IC : intervalle de confiance; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; l : litre; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LLC-B : leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B; LPL : leucémie plasmocytaire; méd. : médian; mg : milligramme; min : minute; MP : maladie en progression; MRD : maladie résiduelle détectable; MS : maladie stable; n : nombre de patients; nb : nombre; ns : non significatif; PCR : *polymerase chain reaction*; p.o. : *per os*; pt : patient; pts : patients; RC : réponse complète; RG : réponse globale; RP : réponse partielle; RPN : réponse partielle nodulaire; s.c. : sous-cutané; sem : semaine; SSP : survie sans progression; SNC : système nerveux central; TMP/SMX : triméthoprime et sulfaméthoxazole; tx : traitement, µl : microlitre; vs : *versus*.

## 15. ANNEXE VI : Liste des auteurs et des réviseurs

---

### 15.1. Rédaction

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Dr Bernard Lemieux, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M<sup>me</sup> Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

### 15.2. Révision externe

Dr Denis Cournoyer, hématologue, Hôpital Général de Montréal

Dr Marc Lalancette, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Dr<sup>e</sup> Mariette Lépine-Martin, hématologue et oncologue médical, Hôpital Fleurimont (CHUS)

### 15.3. Révision interne et adoption

#### Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament

M<sup>me</sup> Mariève Doucet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

M<sup>me</sup> Lina Musallam, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Dr<sup>e</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoynes

D<sup>r</sup> Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M<sup>me</sup> Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

D<sup>r</sup> François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières



## 16. ANNEXE VII

---

### 16.1. Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

### 16.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les professionnels de la santé intéressés par le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B.

### 16.3. Conflits d'intérêts

Le Dr Bernard Lemieux a participé à un comité aviseur de Berlex (radio-immunothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens). Il n'a aucun conflit d'intérêts en rapport directement avec le médicament évalué (alemtuzumab) ni avec le sujet traité (leucémie lymphoïde chronique). M<sup>me</sup> Suzanne Frenette a participé à un comité aviseur de Berlex sur l'alemtuzumab.

### 16.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.