

ARZERRA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Arzerra

Dénomination commune : Ofatumumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml (5 ml et 50 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Arzerra^{MC} sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Arzerra^{MC} est un médicament utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave qui progresse différemment d'une personne à l'autre. Pour certains, l'espérance de vie est très courte (1 an), pour d'autres elle est plus longue (plus de 10 ans). La LLC touche surtout une population âgée, qui a souvent d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement permettant de guérir la LLC. Tout comme les autres traitements actuels, Arzerra^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, la chimiothérapie à base de fludarabine est le meilleur traitement disponible, mais elle ne peut être utilisée que chez les patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état de santé peuvent notamment recevoir Gazyva^{MC} ou Rituxan^{MC}, tous les deux associés avec du chlorambucil. Arzerra^{MC} représente une option supplémentaire pour les personnes qui n'ont jamais été traitées et qui ne peuvent pas recevoir de la fludarabine. Il doit lui aussi être donné avec du chlorambucil.

Les données sur l'efficacité et les effets indésirables d'Arzerra^{MC} proviennent d'une étude dont la qualité est correcte. Les résultats montrent que ce médicament retarde la progression de la maladie de 9,3 mois comparativement au chlorambucil seul, mais qu'il ne semble pas prolonger la vie des patients. De plus, il n'y a pas assez de données sur la qualité de vie des patients traités avec Arzerra^{MC} pour lui reconnaître un avantage à cet égard. Quant aux effets indésirables, ils sont semblables à ceux des autres associations comparables. Enfin, un autre médicament ayant le même mécanisme d'action, Gazyva^{MC}, a récemment été inscrit sur les listes de médicaments. Celui-ci entraîne un bénéfice sur la survie, ce qui fait qu'Arzerra^{MC} n'apporte pas de valeur ajoutée aux traitements disponibles. En conclusion, l'INESSS n'est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Arzerra^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique d'Arzerra^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus à la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie spécifiquement à l'antigène CD20 retrouvé à la surface des lymphocytes B. Il entraîne la lyse cellulaire par l'intermédiaire de l'activation du complément ainsi que par la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'ofatumumab s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « en association avec le chlorambucil pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients n'ayant jamais été traités et chez lesquels un traitement par la fludarabine est jugé inapproprié ». Il s'agit de la première évaluation d'Arzerra^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2014, environ 1 240 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 620 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, pour la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités et les préférences des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab (Rituxan^{MC}) en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) est le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état de santé général ou qui présentent des comorbidités, l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) en association avec le chlorambucil (Leukeran^{MC}), le chlorambucil en monothérapie ainsi que la bendamustine (Treanda^{MC}) en monothérapie sont des options de traitement. L'association rituximab/chlorambucil est également administrée, mais n'est pas homologuée par Santé Canada et n'a pas d'indication reconnue sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour traiter cette condition.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III COMPLEMENT 1 (Hillmen 2015) ainsi que des données de qualité de vie issues de cette étude présentées sous forme d'affiche au 19^e congrès annuel de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Hillmen 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude COMPLEMENT 1 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ofatumumab/chlorambucil à celles du chlorambucil en monothérapie. Cette étude a été réalisée chez 447 adultes atteints d'une LLC symptomatique n'ayant jamais été traités. Ceux-ci ne pouvaient recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et avaient une espérance de vie de plus de 6 mois. L'ofatumumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 300 mg au jour 1 et de 1 000 mg au jour 8 du premier cycle de 28 jours, suivie d'une dose de 1 000 mg au jour 1 des cycles subséquents. Le chlorambucil était administré par voie orale à raison de 10 mg/m² par jour aux jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés pour un minimum de 3 cycles et un maximum de 12 cycles ou jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse, soit une réponse clinique qui ne pouvait s'améliorer avec l'ajout de 3 cycles additionnels. Les traitements cessaient en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée (chlorambucil seulement à partir du deuxième cycle). Les patients recevant le chlorambucil en monothérapie ne pouvaient obtenir l'association ofatumumab/chlorambucil à la progression de la maladie, mais un traitement de deuxième intention pouvait leur être administré selon le schéma thérapeutique standard de chaque établissement. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 28,9 mois, sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Hillmen (2015)

Paramètre d'efficacité	Ofatumumab/ chlorambucil (n = 221)	Chlorambucil (n = 226)	RRI (IC95 %) ^a ou RC (IC95 %) ^b , valeur p
Survie médiane sans progression ^c	22,4 mois	13,1 mois	0,57 (0,45 à 0,72) ^a p < 0,001
Survie médiane sans progression ^d	23,4 mois	14,5 mois	0,54 (0,41 à 0,69) ^a p < 0,001
Réponse tumorale objective ^{c,e}	82 %	69 %	2,16 (1,36 à 3,42) ^b p = 0,001
Réponse complète ^{c,f}	14 %	1 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,91 (0,57 à 1,43) ^a p = 0,666
Décès ^g	15 %	18 %	
Délai médian avant le traitement subséquent ^c	39,8 mois	24,7 mois	0,49 (0,36 à 0,67) ^a p < 0,001

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

d Résultats d'évaluation du comité indépendant réalisée seulement à l'aide des examens d'imagerie médicale (CT-Scan)

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 (Hallek 2008)

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Hallek 2008)

g Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- La qualité méthodologique de cette étude est acceptable.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais la survie sans progression et les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères reconnus. De plus, à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA), des analyses de sensibilité à l'aide des CT-Scan seulement ont été réalisées, ce qui est jugé satisfaisant.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité de ceux-ci (71 %) présentent au moins 2 affections concomitantes (score médian de 8 sur l'échelle *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)) et une LLC symptomatique de stade A (33 %) ou B (36 %) de Binet. Environ 8 % ont une délétion du gène 17p.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, bien qu'il y ait des disparités au regard de certains facteurs pronostiques notamment le facteur négatif del11q (19 % contre 11 %) et le facteur positif del13q (58 % contre 49 %) dans le groupe ofatumumab/chlorambucil comparativement au groupe chlorambucil. Les experts sont toutefois d'avis que cela ne devrait pas avoir influencé les résultats.
- À la progression de la maladie, le *crossover* n'était pas permis, mais les patients pouvaient obtenir un traitement subséquent. On constate que 15 % des patients du groupe ofatumumab/chlorambucil et 25 % de ceux du groupe chlorambucil ont reçu la combinaison fludarabine/cyclophosphamide/rituximab comme traitement subséquent, ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

qui soulève un doute sur l'inadmissibilité initiale des patients à ce traitement. De plus, les données de survie médiane globale pourraient s'en trouver entachées.

- La population étudiée semble représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Mentionnons toutefois que peu de patients provenaient de l'Amérique du Nord (9 %). Par conséquent, s'il existe des différences inhérentes aux populations étudiées quant à l'évolution de la maladie ou à la réponse au traitement ou des trajectoires thérapeutiques différentes selon les pays, la généralisation des résultats à la population québécoise pourrait en être affectée.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, le chlorambucil, est acceptable, car il fait partie des médicaments utilisés en première intention de traitement de la LLC au Québec chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine. Toutefois, l'utilisation d'une association anti-CD20/agent alkylant telle que l'association rituximab/chlorambucil aurait été plus appropriée selon la pratique clinique actuelle.
- La dose de chlorambucil administrée est jugée acceptable, bien qu'elle se situe dans le spectre supérieur des doses utilisées dans les différentes études menées dans ce contexte. Notons que cette dose est peu utilisée au Québec.

Les résultats démontrent que l'association ofatumumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 9,3 mois comparativement au chlorambucil seul chez les patients atteints de LLC symptomatique en première intention de traitement, ce qui est jugé cliniquement modeste. Lorsque la survie médiane sans progression est évaluée par le comité indépendant, à l'aide des CT-scan seulement (demandée par la FDA), un gain de 8,9 mois en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil est observé. Cette méthode est jugée plus objective et appuie l'analyse principale. Les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés avec l'association ofatumumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul pour la majorité des patients. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'est observée chez les patients ayant une mutation del17p ou 11q, un stade B ou C de Binet, moins de 55 ans, moins de deux comorbidités ou chez ceux déclarés inadmissibles à la fludarabine pour « autres raisons ». La plus faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer de conclusion.

Les résultats montrent que l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponses complètes, comparativement au chlorambucil seul. Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Toutefois, au moment de l'analyse, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes et, à 3 ans, le pourcentage de décès est semblable (15 % contre 18 %). Enfin, le délai médian avant le prochain traitement est en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil.

Quant à l'innocuité, l'association ofatumumab/chlorambucil entraîne un peu plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que le chlorambucil en monothérapie (50 % contre 43 %). Il s'agit principalement de réactions liées aux perfusions (pyrexie, rash, nausée, urticaire, diarrhée; 10 %) et de troubles d'ordre hématologique (neutropénie 26 %, thrombocytopénie 5 %, anémie 5 % et leucopénie 3 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est identique dans les deux groupes (13 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'affiche d'Hillmen (2014) présente les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude COMPLEMENT 1. Les questionnaires utilisés, soit l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLC-C30 et QLQ-CLL16, sont reconnus et validés. Notons que 96 % des sujets ont répondu aux questionnaires au moins une fois. Il en ressort que le score de santé globale (QLC-C30) s'améliore dans les deux groupes par rapport aux valeurs de base et celui lié à la fatigue (QLQ-CLL16) semble diminuer légèrement. Par contre, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre l'association ofatumumab/chlorambucil et le chlorambucil en monothérapie pour ces paramètres. Une amélioration statistiquement significative a toutefois été décelée pour l'échelle de la fonction émotionnelle (QLC-C30) et celle des infections (QLQ-CLL16), ainsi que pour le score des symptômes B (QLQ-CLL16). L'absence d'insu favorise généralement l'exagération des bénéfices par les patients en faveur du traitement à l'étude. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que, quoiqu'il soit difficile de tirer des conclusions de cette analyse, l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie des patients.

Comparaison entre l'association ofatumumab/chlorambucil et les autres associations anti-CD20/agent alkylant ainsi que la bendamustine

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'efficacité et l'innocuité de l'association ofatumumab/chlorambucil à celles des associations obinutuzumab/chlorambucil, rituximab/chlorambucil (Goede 2014) et à celles de la bendamustine (Knauf 2009) pour le traitement de première intention de la LLC. De plus, une comparaison indirecte ne peut être réalisée en raison de diverses limites méthodologiques et cliniques présentes dans les études pivots notamment l'hétérogénéité des populations au regard de l'âge, des stades de la maladie, des comorbidités ainsi que des doses de chlorambucil utilisées. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement les bénéfices cliniques de l'association ofatumumab/chlorambucil par rapport aux autres associations anti-CD20/agent alkylant et à la bendamustine en première intention de traitement de la LLC. Notons toutefois que seule l'association obinutuzumab/chlorambucil a démontré un avantage sur la survie globale des patients comparativement au chlorambucil. En effet, une diminution significative de 53 % du risque de décès en faveur de cette association a été observée (Goede 2015).

Besoin de santé

En première intention de traitement de la LLC, l'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, chez les personnes qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine en raison de sa toxicité (âge avancé, moins bon état de santé général ou présence de comorbidités), les associations combinant un anti-CD20 et un agent alkylant, notamment les associations obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil représentent les options de traitement privilégiées. Toutefois, seule l'association obinutuzumab/chlorambucil est inscrite sur la *Liste de médicaments - Établissements* et homologuée par Santé Canada pour traiter cette condition. Le chlorambucil, en monothérapie ou en association avec la prednisone, ainsi que la bendamustine en monothérapie sont également des options de traitement.

Bien que son usage permette de retarder l'administration des traitements utilisés en deuxième intention, de l'avis des experts, l'association ofatumumab/chlorambucil ne permet pas de combler un besoin de santé. Dans le contexte de l'arsenal thérapeutique actuel, cette molécule n'a pas de valeur ajoutée. En effet, l'inscription récente de l'obinutuzumab, un traitement qui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

entraîne un bénéfice sur la survie globale, sur les listes de médicaments, rend le recours à l'ofatumumab obsolète.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'ofatumumab en association avec le chlorambucil ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement à base de fludarabine.

Motifs de la position majoritaire

- L'étude COMPLEMENT 1 est de qualité méthodologique acceptable.
- Les résultats démontrent que l'association ofatumumab/chlorambucil améliore de 9,3 mois la survie médiane sans progression comparativement au chlorambucil seul en première intention de traitement chez les patients atteints de LLC qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine (22,4 mois contre 13,1 mois). L'ampleur de ce gain est toutefois jugée cliniquement modeste pour cette maladie.
- Aucun avantage significatif en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil par rapport au chlorambucil seul n'est observé sur la survie globale.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil entraîne davantage d'effets indésirables, principalement des réactions lors de la perfusion et des troubles d'ordre hématologique comparativement au chlorambucil seul.
- Bien que l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil semble améliorer certains aspects de la qualité de vie des patients notamment les symptômes B, il n'y a pas de différence significative quant au score de santé globale ni à celui de la fatigue. De plus, l'absence d'insu pourrait avoir favorisé le traitement à l'étude.
- Étant donné l'ajout de l'obinutuzumab, qui a un avantage sur la survie globale, sur les listes de médicaments, l'usage de l'ofatumumab, un médicament ayant le même mécanisme d'action, n'a pas beaucoup d'intérêt en première intention de traitement. Par conséquent, ce traitement ne permet pas de combler un besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que le gain de survie médiane sans progression de 9,3 mois en faveur l'association ofatumumab/chlorambucil soit jugé cliniquement modeste, cette option thérapeutique permet de retarder d'environ 15 mois le délai avant l'administration d'un traitement de deuxième intention comparativement au chlorambucil.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponses complètes, comparativement au chlorambucil seul.
- Aucun avantage en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil n'est observé sur la survie médiane globale au moment de l'analyse, mais la plupart des traitements administrés en première intention de la LLC n'ont pas davantage démontré de tels bénéfices.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil entraîne des effets indésirables importants, mais certains effets indésirables notamment les neutropénies semblent survenir moins fréquemment qu'avec d'autres associations anti-CD20/agent alkylant. Par conséquent, le clinicien pourrait opter pour ce traitement chez certains patients à risque.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'association ofatumumab/chlorambucil représente une option thérapeutique supplémentaire combinant un anti-CD20 et un agent alkylant pour le traitement de première intention de la LLC. Étant donné le peu de traitements disponibles, toutes les options thérapeutiques additionnelles sont importantes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Hillmen P, Chang CN, Haiderali A.** Improved health-related quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ofatumumab plus chlorambucil or chlorambucil. [Abstract PCN155]. Affiche présentée au 19th Annual Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Montréal, Québec. May 31- June 4 2014.
- **Hillmen P, Robak T, Janssens A, et coll.** Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873-83.
- **Goede V, Fischer K, Busch R, et coll.** Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10.
- **Goede V, Fischer K, Engelke A, et coll.** **Obinutuzumab** as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et coll.** Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378-84.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).