

Recommandations 2006 de la Société France d'Hématologie concernant le bon usage du CAMPATH-H1 (alemtuzumab : Mabcampath®) en hématologie

Membres du groupe d'experts: Conseil des Affaires Hospitalières, Universitaires et professionnelles et Conseil Scientifique de la SFH.

Sur proposition d'un texte rédigé par: Véronique Leblond, Marine Divine, Laurent Sutton , Karim Maloum, Marion Malphettes, Alain Delmer (Paris), Frank Morschauser et Bruno Cazin (Lille), Mauricette Michallet (Lyon), Norbert Ifrah (Angers), Philippe Solal Céligny (le Mans), et Michel Leporrier (Caen).

Ont participé aussi à la discussion Jean-Yves Cahn, Jean François Rossi (Montpellier), Houcinghe Eghbali (Bordeaux), Brigitte Dreyfus (Poitiers), Pierre Feugier (Nancy), Frédéric Garban, Frederic Maloisel (Strasbourg), Jean-Pierre Marie, Catherine Thieblemont (Lyon), Charles Dauriac (Rennes), Stéphane Leprêtre (Rouen)

Modifié sur propositions d'experts de la collégiale de l'AP-HP

Mise à jour le 10/03/2006 Eric Deconinck pour la SFH

Groupe 1 : Indications reconnues

Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients qui ont été exposés à des alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au phosphate de fludarabine, ou chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée seulement (moins de 6 mois). (AMM)

Groupe II : indications pertinentes

Leucémies pro-lymphocytaire T **ou B** (réf 1-3)

Leucémie lymphoïde chronique avec maladie résiduelle détectable, dans le cadre d'un traitement « éradicateur » (ref 4-8)

LLC avec P53 mutée en 1° ligne

Lymphomes T en rechute

Waldenström rechute/réfractaire

Conditionnement non myélo-ablatif de cellules souches, en association (9-11)

Conditionnement myélo-ablatif (T-déplétion du greffon, ex vivo(12), ou faibles doses in vivo, en association au conditionnement myélo-ablatif(13-14))

Justification

I/Les leucémies polyléucocytaires T (T-PLL) sont des proliférations lymphoïdes T périphériques rares et sévères, avec une survie médiane inférieure à 12 mois. Les cellules des T-PLL ont une forte expression d'antigène CD 52 en surface.

Les chimiothérapies traditionnelles donnent des résultats très médiocres. En monothérapie, la pentostatine provoque 40 à 50% de réponses dont 10% sont complètes 1, avec une médiane de survie de 7 mois

MAB CAMPATH ® a été utilisé, soit après échec de chimiothérapies antérieures, soit d'emblée avec des taux de réponse de 51% à 76%, dont 39,5 à 60% de réponses complètes (tableau 1).

La durée de réponse est brève avec une médiane de 4,4 à 7 mois. La durée de survie reste courte avec des médianes de 7,5 à 9 mois mais significativement plus longue chez les patients en RC (16 mois) qu'en RP (9 mois) et les non répondeurs (4 mois). La durée de réponse est brève avec une médiane de 4,4 à 7 mois. La durée de survie reste courte avec des médianes de 7,5 à 9 mois mais significativement plus longue chez les patients en RC (16 mois) qu'en RP (9 mois) et les non répondeurs (4 mois). Des associations (avec la fludara, l'endoxan) sont en cours d'étude.

auteur	nombre de patients	taux de réponse	taux de RC clinique	médiane de survie	retraitement	réponse
Pawson	11	73	60	8		
Dearden	39	76	60	10 mois	12	42%
Keating	76	51	39,5	7,5	13	2/13

Le fait que le MABCAMPATH® n'altère pas les possibilités de recueil de cellules souches périphériques est intéressant, dans une maladie où l'intensification thérapeutique semble souhaitable.

II/ Maladie résiduelle dans la LLC

L'évaluation biologique de la maladie résiduelle (détection et la quantification des cellules LLC résiduelles) a un intérêt clinique dans l'évaluation de la réponse au traitement et la prédiction des rechutes. Il a ainsi été montré qu'une maladie résiduelle détectable (MRD) est associée à un risque plus important de rechute.

De manière corollaire, il a été montré que l'absence de MRD est associée à un risque de rechute moindre. Utilisé en consolidation, le Mabcampath permet de négativer la maladie résiduelle sanguine dans 5/6 cas étudiés dans un essai allemand randomisé, alors que tous les cas restent positifs dans le bras d'observation. Ceci se traduit par un avantage survie sans rechute.

III/Place du Mabcampath dans la prévention de la GVHD au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques

L'utilisation du MABCAMPATH® dans ces indications a été rapportée dans de nombreuses publications, mais doit encore rester d'utilisation restreinte par les équipes les plus spécialisées dans le but de la prévention de la GVHD:

soit en obtenant une T-déplétion ex vivo du greffon allogénique,

soit perfusé au receveur de la greffe dans le cadre de conditionnements d'intensité atténuée ou myéloablatif.

Lors de conditionnement à doses réduites, non myéloablatives, le MABCAMPATH® a été utilisé associé à la FLUDARA® et au MELPHALAN ou BUSULFAN, ou associé à un conditionnement classiquement utilisé pour les autogreffes de moelle et de cellules souches périphériques: le BEAM dans les conditionnements pour aplasie médullaire idiopathique et anémie de Fanconi.

En association avec des conditionnements d'allogreffe classique (irradiation corporelle totale et ENDOXAN® ou BUSULFAN® ET ENDOXAN® à doses myéloablatives); la T-déplétion est effectuée ex vivo ou en proposant l'utilisation de faible dose d'anticorps in vivo. Ce type d'approche associé à des réinjections des lymphocytes du donneur en post-greffe a été décrit pour contrôler au mieux la maladie résiduelle après allogreffe de moelle pour leucémie myéloïde chronique.

Bibliographie de la Justification scientifique :

1. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, Bhiriray R, Kovacsovics T, Langer W, Leber B, Maughan T, Rai K, Tjonnfjord G, Bekradda M, Itzhaki M, Herait P. Campath-1H treatment of T-

- cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol*. 2002;20:205-213
2. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, Matutes E, Thornton PD, Emmett E, Kluin-Nelemans JC, Fibbe WE, Willemze R, Catovsky D. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol*. 1997;15:2667-2672
 3. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjonnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, Leoni P, Clark FJ, Radia D, Rassam SM, Roques T, Ketterer N, Brito-Babapulle V, Dyer MJ, Catovsky D. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*. 2001;98:1721-1726
 4. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood*. 2001 Jul 1;98(1):29-35.
 5. Esteve J, Villamor N, Colomer D, et al. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status. *Leukemia*. 2001 Mar;15(3):445-51.
 6. Maloum K, Sutton L, Baudet S, et al. Novel flow-cytometric analysis based on BCD5+ subpopulations for the evaluation of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(4):970-5.
 7. Galimberti S, Cervetti G, Cecconi N, et al. Quantitative molecular evaluation of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia: efficacy of in vivo purging by alemtuzumab (Campath-1H). *J Immunother*. 2004 Sep-Oct;27(5):389-93.
 8. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). 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 Jun;18(6):1093-101.
 9. Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, Parker JE, Mijovic A, Devereux S, Mufti GJ. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1616-23.
 10. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood*. 2004 Jan 15;103(2):428-34.
 11. Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R; Spanish and United Kingdom Collaborative Groups for Nonmyeloablative Transplantation. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3121-7.
 12. Chakrabarti S, MacDonald D, Hale G, et al. T-cell depletion with Campath-1H "in the bag" for matched related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is associated with reduced graft-versus-host disease, rapid immune constitution and improved survival. *Br J Haematol*. 2003 Apr;121(1):109-18.
 13. Hale G, Jacobs P, Wood L, et al. CD52 antibodies for prevention of graft-versus-host disease and graft rejection following transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jul;26(1):69-76.
 14. Khouri IF, Albitar M, Saliba RM, et al. Low-dose alemtuzumab (Campath) in myeloablative allogeneic stem cell transplantation for CD52-positive malignancies: decreased incidence of acute graft-versus-host-disease with unique pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Apr;33(8):833-7.