

**SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****VENCLYXTO** (vénétoclax), inhibiteur de BCL-2

 Intérêt clinique important mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique uniquement dans le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2<sup>e</sup> ligne et plus) ;
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3<sup>e</sup> ligne et plus)

 Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (1<sup>e</sup> ligne).

**L'essentiel**

- ▶ VENCLYXTO a une AMM en monothérapie pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :
  - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
  - en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- ▶ Chez des patients ayant une LLC, non porteurs de la délétion 17p ou mutation TP53, en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, une étude non comparative a montré des taux de réponse globale élevés, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique, et d'un risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients,
- ▶ Chez des patients ayant une LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, une étude non comparative a montré des taux de réponse globale élevés, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique, et d'un risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients,
- ▶ Chez des patients ayant une LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, il n'y a pas de donnée suffisante permettant de documenter l'intérêt et l'apport de ce médicament (n=5 patients).

**Stratégie thérapeutique**

- En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de la LLC (LLC non précédemment traitée) :
  - en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib. L'association idelalisib + rituximab peut être proposée en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib (cf. AMM). D'après avis d'experts, les patients inéligibles à l'ibrutinib sont notamment les patients ayant un risque hémorragique. L'allogreffe de cellules souches est également une option thérapeutique selon l'éligibilité.
  - en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, et selon la présence ou non de comorbidités, la stratégie thérapeutique repose sur l'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R- Clb], rituximab + bendamustine [RB], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib.

- Après échec d'une 1<sup>e</sup> ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, la mise en route d'une 2<sup>e</sup> ligne de traitement est basée sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1<sup>e</sup> ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une délétion 17p/mutation TP53 (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.
- D'après les recommandations européennes mises à jour en 2017, les traitements de 2<sup>e</sup> ligne et plus reposent sur l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53), l'ibrutinib, l'idelalisib + rituximab, le vénétoclax. Il n'y a pas de hiérarchie entre ces traitements. Le traitement utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne peut être repris si la rechute ou la progression survient au-delà de 24 mois à 36 mois en l'absence de délétion 17p. L'allogreffe de cellules souches peut être proposée aux patients en rémission. D'après les recommandations américaines NCCN 2017, les traitements de 2<sup>e</sup> ligne et plus reposent et par ordre de préférence sur :
  - si délétion 17p ou mutation TP53 : ibrutinib, vénétoclax, idelalisib + rituximab
  - si absence de délétion 17p ou mutation TP53 : ibrutinib, idelalisib + rituximab, vénétoclax, ...

### ■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée (1<sup>ère</sup> ligne) et chez des patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, le vénétoclax, en monothérapie, n'a pas de place dans cette indication.

Dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2<sup>e</sup> ligne et plus), le vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.

Dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3<sup>e</sup> ligne et plus), le vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.

## Données cliniques

- Deux études de phase II non comparatives ont évalué le taux de réponse globale (critère de jugement principal) défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC), réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi), réponse partielle (RP) ou réponse partielle nodulaire (RPN). Dans ces 2 études, les patients ont reçu le vénétoclax, en monothérapie, selon le schéma de titration de dose recommandé par l'AMM sur 5 semaines.
- L'étude M13-982 a été réalisée chez 107 patients ayant une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 et traités en moyenne par 3 traitements antérieurs (cohorte principale). Une cohorte de tolérance de 51 patients a été ajoutée dans laquelle 5 patients ayant une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 et non préalablement traités ont été inclus. Dans la mesure où :
  - 2 patients (2/107) de la cohorte principale avaient déjà été traités par l'un des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib),
  - 5 patients (5/51), issus de la cohorte de tolérance, étaient naïfs de traitement et qu'aucun d'entre eux n'était vraisemblablement « inéligible » à idelalisib + rituximab ou ibrutinib conformément aux critères d'inclusion/non inclusion,
  - 45,5% (35/107) des patients de la cohorte principale avaient une LLC de stade Binet A au diagnostic, alors que ce stade, en l'absence de critères objectifs de maladie active, n'est pas traité dans la pratique française, les résultats de cette étude ne permettent pas de quantifier l'apport du médicament en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- L'étude M14-032 a été réalisée chez 64 patients ayant une LLC, porteurs ou non de la délétion 17p ou mutation TP53, en rechute ou réfractaires (R/R) à un traitement par :
  - ibrutinib (groupe A) : 43 patients dont 24/43 (55,8%) porteurs de la délétion 17p et/ou mutation TP53
  - idelalisib (groupe B) : 21 patients dont 5/21 (23,8%) porteurs de la délétion 17p et/ou mutation TP53
 Les taux de réponse globale ont été de 69,8% (30/43 ; IC95% [53,9 ; 82,8]) dans le groupe A et de 61,9% (13/21 ; IC95% [38,4 ; 81,9]) dans le groupe B avec une RC/RCi dans le groupe A et aucune dans le groupe B, selon le comité de revue indépendant. Les résultats ont été similaires dans le sous-groupe des patients ayant une délétion 17p et/ou mutation TP53.
- Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes après une médiane de 12,4 mois de traitement dans le groupe A et 9,3 mois dans le groupe B.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été principalement : neutropénies (45 à 55% et très majoritairement de grade 3 ou 4), anémies, infections (20 à 50%), troubles digestifs (40%), persistance de syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique malgré les mesures de prévention.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VENCLYXTO est important uniquement dans le traitement de la LLC :
  - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ;

- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Le service médical rendu\* par VENCLYXTO est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

- VENCLYXTO, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans les seuls cas où le service médical rendu est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 février 2018 (CT-16439)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »