

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### VENCLYXTO (vénétoclax), inhibiteur de BCL-2



**Intérêt clinique important en association au rituximab pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et progrès thérapeutique mineur par rapport à l'association bendamustine + rituximab.**

### L'essentiel

- VENCLYXTO a l'AMM en association au rituximab pour le traitement des adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- La supériorité de VENCLYXTO + rituximab a été démontrée par rapport à l'association bendamustine + rituximab en termes de survie sans progression au cours d'une étude en ouvert.
- Aucune donnée robuste sur la survie globale et sur la qualité de vie n'est disponible.

### Indications préexistantes<sup>1</sup>

VENCLYXTO a déjà l'AMM en monothérapie dans le traitement de certains cas de LLC (pour plus de précisions, cf. AMM).

### Stratégie thérapeutique

- En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement :
  - en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib ou l'association idelalisib + rituximab chez les patients inéligibles à l'ibrutinib. Le vénétoclax a également une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B cependant la Commission de la transparence a considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication. L'allogreffe de cellules souches peut également être proposée 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 (selon la Commission de la Transparence uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose).
- Après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, le choix du traitement en 2<sup>ème</sup> ligne dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher à nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse. D'après les recommandations de l'ESMO 2017, les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne et plus reposent préférentiellement sur : ibrutinib, idelalisib + rituximab ou vénétoclax. La Commission de la Transparence a cependant considéré que le vénétoclax en monothérapie devait être positionné comme traitement de recours dans les situations suivantes uniquement :
  - dans la LLC avec délétion 17p et/ou de mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2<sup>ème</sup> ligne et plus),
  - dans la LLC sans délétion 17p et/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>ème</sup> ligne et plus).Les recommandations NCCN 2019 positionnent désormais l'ibrutinib comme traitement préférentiel par rapport à l'idelalisib en association au rituximab au regard des données d'efficacité et de leurs profils de toxicité et l'association vénétoclax + rituximab en tant qu'alternative en traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus.

<sup>1</sup> Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques alternatives en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ou plus avec une place marginale pour l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative).
- L'ESMO en 2017 précise que 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/mutation TP53.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**  
VENCLYXTO en association au rituximab constitue une option de traitement chez les adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, notamment l'ibrutinib, n'est pas connue.

## Données cliniques

- Une étude randomisée en ouvert a évalué l'efficacité du vénétoclax en association au rituximab (groupe V+R) par rapport à l'association bendamustine + rituximab (groupe B+ R) chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur.  
A l'issu d'un suivi médian de 24,8 mois dans le groupe V+R et de 22,1 mois dans le groupe B+R, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte dans le groupe V+R et a été de 17 mois dans le groupe B+R (HR<sub>stratifié</sub>= 0,17; IC<sub>95%</sub> [0,11 ; 0,25], p <0,0001)  
Aucune supériorité n'a été démontrée entre les deux groupes sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de taux de meilleure réponse complète évaluée par le comité de relecture indépendant. Aucune différence statistique n'ayant été observée entre les deux groupes, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue, rendant exploratoire les résultats en termes de survie globale.
- Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable de grades  $\geq 3$  a été de 83% dans le groupe V+R et 71 % dans le groupe B+R. Les principaux événements indésirables rapportés tous grades confondus ont été une neutropénie (62% vs 45%), des diarrhées (41% vs 17%) et une infection respiratoire haute (25% vs 15%).
- Depuis la précédente évaluation, le risque potentiel important d'infection grave a désormais été classé comme risque identifié important (en plus du syndrome de lyse tumorale et de neutropénies déjà identifiés) et des nouveaux risques potentiels importants ont été ajoutés (toxicité embryofœtale, erreurs médicamenteuses, syndrome de Richter, cancer secondaire).

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VENCLYXTO est important.
- VENCLYXTO en association au rituximab apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR IV, mineure) par rapport à l'association bendamustine + rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 4 septembre 2019 (CT-17610) 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 »