

Décision n°2022.0221/DP/SEM du 30 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VENCLYXTO

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité VENCLYXTO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABBVIE pour la spécialité VENCLYXTO, reçue le 25 mars 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 avril 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0209 du 23 juin 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 29 juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VENCLYXTO, dans l'indication « en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ABBVIE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'incidence de la LLC a été estimée à 4 674 cas en France en 2018 (un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies), que la survie à 5 ans est de 83 % et de moins de 30 % à 10 ans chez les patients porteurs d'une délétion (del)17p ou d'une mutation TP53, et que la maladie a un impact majeur sur la vie sociale, familiale et professionnelle.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où VENCLYXTO, en association à l'obinutuzumab, a démontré sa supériorité dans l'étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte CLL14 par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil sur des critères de jugement pertinents.

- Dès lors que la maladie est rare, grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le plan de développement est adapté et le besoin est insuffisamment couvert.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10 comprimés

VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 7 comprimés

VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 7 comprimés

Boîte de 14 comprimés

Boîte de 112 comprimés

du laboratoire ABBVIE

dans l'indication « en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 30 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vénétoclax

VENCLYXTO 10, 50 et 100 mg,
comprimé pelliculé

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

- Leucémie lymphoïde chronique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « VENCLYXTO (vé-nétoclax), en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2	Existence de traitements appropriés	8
4.3	Comparateurs non médicamenteux	13
4.4	Mise en œuvre du traitement	14
4.5	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	14
4.6	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.	Conclusions de la Commission	27
6.	Recommandation de la Commission	27
7.	Informations administratives et réglementaires	28
8.	Annexe	29

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du médicament **VENCLYXTO (vénétoclax), 10, 50 et 100 mg, comprimé pelliculé**, dans l'indication « *VENCLYXTO (vénétoclax), en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

A noter que cette spécialité a obtenu une extension d'indication le 09/03/2020 dans une indication plus large à savoir « *association avec l'obinutuzumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités* ». Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence et est en cours d'instruction à la date du présent avis.

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2) dont la surexpression a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC et LAM). Cette protéine agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie.¹

Pour rappel, VENCLYXTO (vénétoclax) a obtenu une première AMM centralisée le 05/12/2016 en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles (1^{ère} ligne) ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne), ou 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 (3^{ème} ligne). Dans ses avis du 5 juillet 2017² et du 04/09/2019³, la Commission lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important, une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) et a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, à l'exception des patients ayant une délétion 17p ou TP53 inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B soit en 1^{ère} ligne de traitement pour lesquels elle a rendu un avis défavorable au remboursement (SMR insuffisant).

Cette spécialité a également obtenu le 29/10/2018 une extension d'indication, en association au rituximab, dans le traitement de la LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. Dans cette indication la Commission a considéré que le SMR était important et que l'association VENCLYXTO + rituximab apportait une ASMR IV (mineure) par rapport à l'association bendamustine + rituximab⁴.

¹ EMA. VENCLYXTO – Product information. Résumé des caractéristiques du Produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_fr.pdf

² VENCLYXTO – Avis de la CT du 05/07/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932.pdf

³ VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17438_VENCLYXTO_PIC_REEV_Avis2_CT17438.pdf

⁴ VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610_VENCLYXTO_PIC_EI_Avis2_CT17610.pdf

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« VENCLYXTO (vénétoclax), en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, **inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53** »

A noter que l'indication pour laquelle le laboratoire sollicite l'accès précoce est plus restreinte que celle de l'AMM (« *VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités* ») et de celle pour laquelle le laboratoire revendique le remboursement de droit commun (« *VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement chez les patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine, ou présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53* »).

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« VENCLYXTO en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC :

- 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, ou
- 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.

VENCLYXTO en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. »

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un syndrome de lyse tumorale (SLT). Pour prévenir et réduire le risque de SLT, il convient de suivre les informations présentées dans cette rubrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque, les mesures de prophylaxie, le schéma de titration de dose, la surveillance des valeurs biologiques et les interactions médicamenteuses.

Posologie

Leucémie lymphoïde chronique

Schéma de titration de dose

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg, comme indiqué dans le Tableau 1 [du RCP].

Tableau 1 [du RCP] : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LLC

Semaine	Dose quotidienne de vénétoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumorale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale.

Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab

Le vénétoclax doit être administré pendant 12 cycles au total, chacun comptant 28 jours : 6 cycles en association avec l'obinutuzumab, puis 6 cycles de vénétoclax en monothérapie.

Administrer l'obinutuzumab avec une dose de 100 mg le jour 1 du cycle 1, suivie d'une dose de 900 mg qui peut être administrée le jour 1 ou le jour 2. Administrer 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 de chaque cycle suivant de 28 jours, pour un total de 6 cycles.

Commencer le schéma de titration de dose de vénétoclax sur 5 semaines (voir Tableau 1) le jour 22 du cycle 1 et le poursuivre jusqu'au jour 28 du cycle 2.

Une fois que le schéma de titration de dose est achevé, la dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg une fois par jour du jour 1 du cycle 3 d'obinutuzumab jusqu'au dernier jour du cycle 12.

[...]

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. Se référer à la rubrique appropriée ci-dessous pour des détails spécifiques sur la prise en charge selon les indications.

Leucémie lymphoïde chronique

Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines chez tous les patients atteints de LLC, quels que soient le volume tumoral et les autres caractéristiques du patient. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose. Les facteurs de risque de SLT doivent être évalués pour chaque patient et une prophylaxie par hydratation et agents hypo-uricémiants doit être prévue avant l'administration de la première dose de vénétoclax afin de réduire le risque de SLT.

Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités, en particulier la diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min) et le volume tumoral. La splénomégalie peut accroître globalement le risque de SLT. Le risque peut diminuer au fur

et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées. »

Se référer au RCP pour les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT recommandées lors du traitement par vénétoclax ainsi que pour les modifications de posologie en cas de SLT et d'autres toxicités.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VENCLYXTO (vénétoclax) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine retrouvant une hyperlymphocytose.

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)⁵, l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 en France en 2018 ; ce qui représente un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence standardisée est restée stable avec une légère diminution sur la période 2010-2018. En revanche, en raison des évolutions démographiques notamment, le nombre total de cas incidents a augmenté de près de 70 % (2667 patients en 1990 à 4674 patients en 2018). En 2018, la prévalence partielle à 5 ans est estimée à 11 000 cas de LLC en France, et de 23 000 cas à 15 ans. La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sexe ratio homme/femme de 1,9), avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans chez l'homme versus 73 ans chez la femme.

En pratique clinique, le stade et le pronostic sont définis sur la base de critères cliniques et biologiques à partir de l'une des deux classifications internationales de référence : la classification de Binet (utilisée préférentiellement en France et en Europe) et la classification de Rai.

⁵ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

La classification de Binet⁶ permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans⁷,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane de 5 à 8 ans⁸,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 4 ans. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 a été associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B^{9,10,11}.

La survie à 5 ans est de 83 % (tous stades confondus) pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 (82 % chez l'homme et 85 % chez la femme), et diminue régulièrement avec l'âge (93 % à 5 ans pour les 15-55 ans et 76 % à 5 ans pour les plus de 75 ans)^{12,13}.

La présence d'une del(17p) et/ou d'une mutation TP53 et l'absence de mutation des gènes IGVH (le statut IGVH non muté concernant environ 60 % des patients ayant une LLC¹⁴) sont associées à un pronostic plus défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immunochimiothérapie^{15,16}. Chez les patients porteurs d'une del(17p) ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30 %¹⁷. Il est actuellement recommandé une recherche de délétion 17p, de mutation TP53 et du statut mutationnel IGVH avant mise sous traitement^{14,18,19,20}.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

⁶ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.

⁷ B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 78–84, 2015.

⁸ Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

⁹ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

¹⁰ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. 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; 111:5446-56.

¹¹ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 121:1403-12.

¹² Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

¹³ Cowppli-Bony A, Marc Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A et le Réseau Francim. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bull Cancer* (2019).

¹⁴ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021.

¹⁵ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

¹⁶ Hallek M, et al. 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;111:5446-56.

¹⁷ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-12.

¹⁸ B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33.

¹⁹ Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

²⁰ Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Novembre 2021.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹⁸, du groupe français FILO 2020²⁰, et celles de l'IWCLL 2018¹⁹, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie²¹. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un traitement de 1ère ligne, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une del(17p),
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence
 - CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est une option thérapeutique
- En l'absence de mutation TP53 ou de del(17p) :
 - Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient²².
 - Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
 - En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
 - A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1ère ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de del(17p).
 - Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)

²¹ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de VENCLYXTO (vénétoclax) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ou ayant reçu au moins un traitement antérieur.

4.2.2.1 Médicaments

La stratégie thérapeutique recommandée est la suivante, en l'absence de del(17p), ou de mutation TP53 et selon le statut IGHV non-muté :

- Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, en fonction du statut mutationnel IGHV :
 - l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR),
 - ou l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
- Chez les patients inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » :
 - Les immunochimiothérapies associant anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine* (association hors-AMM qui figure dans les recommandations internationales)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (association faisant l'objet du présent avis)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ;
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)

En présence d'une mutation (del)17p ou d'une mutation TP53, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence. CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab) est une option thérapeutique.

*La spécialité LEVACT (bendamustine) n'est plus commercialisée, seuls les génériques sont désormais commercialisés. L'utilisation de la bendamustine en association est hors-AMM.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) chez les patients non préalablement traités

NOM (DCI)	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
--------------	------------------------	------------	-------------------	-----	-------------------	--------------------

Laboratoire	Oui/Non					Oui/Non
Immunothérapies anti CD20						
MABTHERA (rituximab) Roche et biosimilaires	Non	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011 (réévaluation)	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), - de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (FCR) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), - de la place de cette association FCR comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, la Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III , en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	En association au chlorambucil, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	18/02/2015 (inscription)	Important	En prenant en compte : - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	Oui
Chimiothérapie						
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	27/02/2019 (réévaluation)	Important	Compte tenu des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE déjà évaluées et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans la LLC, la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge en 1ère intention de la LLC dans une population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine.	Oui

					La Commission rappelle par ailleurs que l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;	
Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B						
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	Non	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) [...] en première ligne en cas de del(17p) ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.	17/06/2015	Important	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC [...] en première intention chez les patients présentant une del(17p) ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.	Oui
		En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	20/03/2020 (réévaluation)	Important uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose	Compte tenu : - des nouvelles données disponibles issues de l'étude ALLIANCE qui démontrent la supériorité de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à l'association bendamustine/rituximab, comparateur cliniquement pertinent, avec un gain démontré sur la survie sans progression (HR = 0,39 ; IC95% : 0,26 – 0,58) évaluée en ouvert par les investigateurs, chez des patients âgés de plus de 65 ans, les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose, sans gain démontré sur la survie globale (critère secondaire considéré comme exploratoire), et en l'absence de recueil de données sur la qualité de vie, - des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale, - du profil de tolérance hématologique plus favorable de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab, bien que l'ibrutinib présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle, - et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles, la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	Oui

		En association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	03/02/2021	Important	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab), comparateur cliniquement pertinent, dans une étude randomisée en ouvert ayant inclus des patients majoritairement à haut risque (59%) en termes de survie sans progression (HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522]) et de survie globale (HR = 0,170 ; IC95% [0,053 ; 0,541]) après un suivi médian de 36,6 mois et avec des gains absolus non quantifiables (médianes non atteintes) à ce stade, et malgré : - le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à l'administration au long court de l'ibrutinib, dans un contexte où les durées de traitement diffèrent puisque l'ibrutinib s'administre en continu jusqu'à progression et que le protocole FCR s'administre sur 6 mois, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au protocole FCR, dans un contexte où ce critère de jugement pertinent était un critère secondaire hiérarchisé, ce qui est à souligner même si le caractère ouvert de l'étude en limitait grandement l'interprétation, la Commission considère que l'association ibrutinib + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans le traitement de 1ère ligne de la LLC chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53.	oui
CALQUENCE (acalabrutinib) AstraZeneca	non	CALQUENCE, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	05/05/2021	Important uniquement : - chez les patients sans délétion 17p / mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine - chez les patients présentant un statut cytogénétique de mauvais	Compte tenu : - de la démonstration d'une supériorité de l'association acalabrutinib et obinutuzumab (AO) versus chlorambucil + obinutuzumab (O-CIb) (HR = 0,10 ; IC95%, [0,06-0,17], p < 0,0001), ainsi que de l'acalabrutinib en monothérapie versus O-CIb (HR = 0,20 ; IC95%, [0,13-0,30], p < 0.0001), sur la survie sans progression (critère de jugement principal ou secondaire hiérarchisé) chez des patients avec une LLC non prétraitée (9,2% avec délétion 17p et 11,4% avec mutation TP53), - avec une médiane de survie sans progression non atteinte avec l'association AO et l'acalabrutinib en monothérapie, et de 22,6 mois dans le groupe O-CIb ; mais au regard : - de l'absence de comparaison à l'ibrutinib, comparateur jugé cliniquement plus pertinent que l'association chlorambucil + obinutuzumab au regard de la	oui

				pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, en particulier chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. - de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont, - de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire) - du besoin médical partiellement couvert en 1ère ligne de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib, la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, en 1ère ligne de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.	
--	--	--	--	--	--

4.3 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles.

Conclusion

- Dans l'indication de l'AMM, pour le traitement des patients adultes non précédemment traités atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO (vénétoclax) en association avec l'obinutuzumab, sont les médicaments cités dans le tableau 1 et les génériques de bendamustine en association au rituximab, recommandés bien que hors-AMM.
- Dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce à savoir chez les patients adultes inéligibles à un traitement par inhibiteur de BTK, sans délétion 17p ni mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients adultes avec une délétion 17p ou mutation TP53, les comparateurs cliniquement pertinents sont le chlorambucil associé à l'obinutuzumab ainsi que les génériques de bendamustine en association au rituximab.

4.3.1 Traitements appropriés

Compte tenu de la supériorité de l'association VENCLYXTO (vénétoclax) + obinutuzumab par rapport au chlorambucil associé à l'obinutuzumab en termes de survie sans progression, de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale, mise en évidence dans l'étude de phase III randomisée, contrôlée, ouverte CLL14, et malgré l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale et de qualité de vie, **la Commission considère qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce**

4.4 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.5 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

VENCLYXTO (vénétoclax) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.6 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.6.1 Modalité de prise en charge

VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab est indiquée dans le traitement des patients atteints de LLC non précédemment traités. Chez les patients inéligibles à un inhibiteur de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53, cette association est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge de ces patients.

4.6.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce repose principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de **l'étude clinique de phase 3 CLL14**, ouverte, randomisée, multicentrique, de supériorité, réalisée chez 432 patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, et ayant comparé l'association vénétoclax + obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab.

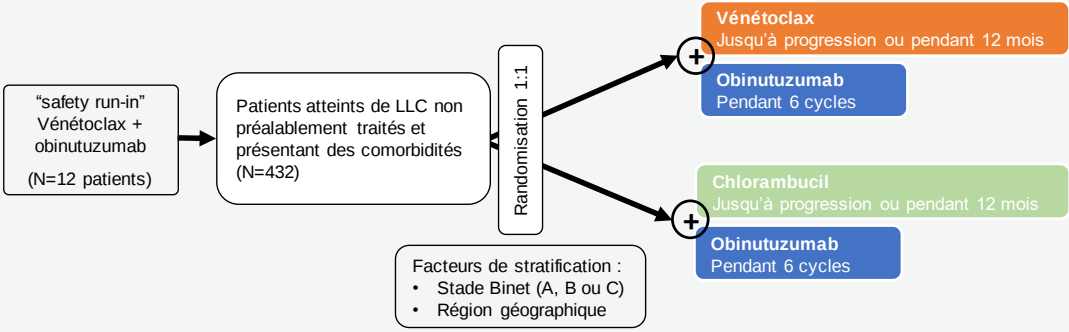
4.6.2.1 Efficacité

4.6.2.1.1 Méthode

Référence	Etude CLL14 (BO25323) <i>A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax vs. obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02242942
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'association vénétoclax + obinutuzumab (VEN+O) par rapport à celle de l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-Clb), en 1ère ligne de traitement de la LLC chez des patients adultes nécessitant un traitement et présentant des comorbidités, en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur.

Type de l'étude	Etude clinique de phase III de supériorité, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée menée en ouvert et en groupe parallèle, contrôlée.
Date et durée de l'étude	— Début de l'étude : 24/12/2014 (1ère visite du 1er patient inclus dans la phase de run-in) — Durée de suivi : 5 ans maximum après l'inclusion du dernier patient. — Analyse intermédiaire et finale de la SSP : extraction de la base au 17/08/2018 (28,1 mois de suivi médian) — Analyse supplémentaire 1 : extraction de la base au 23/08/2019 (39,57 mois de suivi médian) — Analyse supplémentaire 2 : extraction de la base au 11/09/2020 (52,35 mois de suivi médian)
Cadre et lieu de l'étude	Etude conduite dans 130 centres dans 21 pays, dont 15 centres en France ayant inclus 39 patients.
Principaux critères d'inclusion	— Patients âgés de 18 ans ou plus, — Atteints de LLC non précédemment traitée et documentée selon les critères iwCLL2008, — LLC nécessitant un traitement, en accord avec les critères iwCLL2008, — Score CIRS total > 6 OU clairance de la créatinine (ClCr) < 70 ml/min²³, — Espérance de vie > 6 mois, — Fonction médullaire adéquate, indépendante des facteurs de croissance ou du support transfusionnel au cours des 2 semaines précédant la sélection, et définie de la façon suivante : — taux de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9$ /l, — numération plaquettaire $\geq 30 \times 10^9$ /l ; en cas de thrombopénie clairement liée à un envahissement médullaire par la LLC (selon l'évaluation de l'investigateur), la numération plaquettaire devait être $\geq 10 \times 10^9$ /l, — taux d'hémoglobine totale ≥ 9 g/dl (sans transfusion à moins que l'anémie ne soit liée à un envahissement médullaire par la LLC) ; — Fonction hépatique adéquate définie par des taux de bilirubine totale, d'ASAT et d'ALAT ≤ 2 fois la limite normale supérieure (LNS) à moins que l'anomalie soit clairement liée à la LLC, — Pour les patients avec un taux de lymphocytes < 5 000 cellules/μl au moment de la sélection, il était nécessaire de disposer de données confirmant une valeur ≥ 5 000 cellules/μl au moment du diagnostic de la maladie.
Principaux critères de non-inclusion	— Transformation de la LLC vers un lymphome non-Hodgkinien agressif, — Envahissement du système nerveux central connu, — Antécédent confirmé de leucoencéphalopathie multifocale progressive, — Score CIRS de 4 sur un organe ou un système individuel conduisant à une incapacité à recevoir le traitement, à l'exception des yeux, des oreilles, du nez, et de la gorge (à noter que les symptômes liés à la LLC ne devaient pas être inclus pour l'évaluation du score CIRS des patients lors de la sélection), — Présence d'une anémie hémolytique auto-immune non contrôlée ou d'une thrombopénie immunitaire, — Fonction rénale inadéquate définie par une CrCl < 30 ml/min, — Antécédent de cancer, à l'exception des tumeurs suivantes si le patient avait complètement récupéré des effets indésirables aigus liés à leur traitement (cancer traité chirurgicalement avec intention curative et sans signe d'activité de la maladie depuis au moins 3 ans, cancer cutané non-mélanome traité de façon adéquate ou lentigo maligna sans signe de maladie, carcinome du col de l'utérus in situ traité de façon adéquate et sans signe de maladie, cancer de la prostate précoce, localisé, de bas grade, réséqué/traité adéquatement, et sans signe de la maladie)

²³ Cette définition est utilisée dans le dossier pour définir les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine du fait de leurs comorbidités.

Schéma de l'étude	 L'étude comportait une phase de run-in au cours de laquelle 12 patients recevaient vénétoclax + obinutuzumab. Lors de cette phase, une fois que le 12ème patient inclus avait reçu 3 cycles de traitement de 28 jours, une évaluation était réalisée par le promoteur, le German CLL Study Group (GCLLSG) et le Comité Indépendant de Revue des Données (iDMC). L'étude était arrêtée si, parmi les 12 patients, au moins 1 était décédé suite à un événement lié au traitement ou au moins 1 avait présenté un événement indésirable (EI) de grade 4 lié à un syndrome de lyse tumorale malgré la prophylaxie mise en place. Dans le cas contraire, l'étude était poursuivie et les nouveaux patients inclus étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitement. Les évaluations tumorales avaient lieu au jour 1 des cycles 4, 7 et 9 et au jour 28 après l'arrêt du traitement (traitement complété ou arrêté prématurément). Puis les évaluations étaient poursuivies tous les 3 mois à partir de l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois post-traitement. Enfin, au-delà, une évaluation était réalisée tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après l'inclusion du dernier patient.
Randomisation	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1. La randomisation était centralisée et stratifiée selon le stade Binet (A, B ou C) et la zone géographique (USA/Canada/Amérique centrale, Australie/Nouvelle-Zélande, Europe occidentale, Europe centrale et de l'Est, Amérique latine).
Traitements étudiés	Groupe VEN+O — obinutuzumab : voie intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J1 (ou 100 mg à J1 et 900 mg à J2), puis 1000 mg à J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6 (J1=J28) — vénétoclax : voie orale à la dose de 20 mg/j de J22 à J28 du cycle 1 puis dose progressive pour le cycle 2 (50 mg/j aux jours 1 à 7, 100 mg/j aux jours 8 à 14, 200 mg/j aux jours 15 à 21 et 400 mg/j aux jours 22 à 28) puis 400 mg/j du J1 ou J28 du cycle 3 ou cycle 12 (J1=J28). Groupe O-Clb — obinutuzumab : voie intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J1 (ou 100 mg à J1 et 900 mg à J2), puis 1000 mg à J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6 (J1=J28) — Chlorambucil : IV à la dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle, jusqu'au cycle 12. En cas de survenue d'un EI cliniquement significatif (neutropénie de grade 3-4, thrombopénie sévère [plaquettes <25 000 /µl] et/ou saignement symptomatique, réaction à la perfusion de grade 3-4, syndrome de lyse tumorale de grade 3-4, EI non hématologique de grade 3-4, toxicité non hématologique de grade 2), l'un et/ou l'autre médicament des associations évaluées pouvait être interrompu ou sa dose pouvait être réduite (sauf pour l'obinutuzumab). A noter particulièrement qu'après réduction des doses de vénétoclax ou chlorambucil, une augmentation progressive était permise si le patient était stable pendant 2 semaines à la dose la plus faible. Les patients arrêtant le traitement par vénétoclax ou chlorambucil suite à une toxicité, devaient Les traitements concomitants étaient autorisés à l'exception de la radiothérapie, de l'immunothérapie, de l'hormonothérapie (autre que les contraceptifs, les traitements hormonaux de substitution et l'acétate de mégestrol) et de tout traitement pour le lymphome ou la leucémie (approuvé ou expérimental). Si un des traitements non autorisés était administré, le traitement évalué était arrêté.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression, d'une rechute de la maladie (selon les critères iwCLL2008) ou du décès du patient toutes causes confondues
Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés	— Survie sans progression (SSP) évaluée par le comité de revue indépendant (CRI), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression, d'une rechute de la maladie (selon les critères iwCLL2008) ou du décès du patient toutes causes confondues ;

	– Taux de MRD, défini comme la proportion de patients ayant une maladie indétectable dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse, déterminé par ASO-PCR (proportion de cellules leucémiques <0,01% du total des leucocytes et limite de détection ≤0,01%) – Taux de réponse complète (RC) évalué par l'investigateur selon les critères iwCLL2008, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) ou une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) ; – Taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur selon les critères iwCLL2008, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) ou une réponse partielle (RP) ; – survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient toutes causes confondues ; A noter que d'autres critères de jugements secondaires non hiérarchisés ont été analysés dans l'étude CLL14, notamment la durée de réponse, le délai jusqu'à traitement ultérieur et la survie sans événement ainsi que la qualité de vie (questionnaires EORTC-QLQ-C30, MDASI-CLL et EQ-5D-3L). En raison de leur caractère exploratoire (absence de contrôle du risque alpha due à la multiplicité des tests), les résultats ne sont pas présentés.
Nombre de sujets nécessaires	En faisant l'hypothèse d'une médiane de SSP de 27 mois dans le groupe O-Clb et de 41,5 mois dans le groupe VEN+O (HR = 0,65), afin de détecter une différence statistiquement significative entre les groupes avec une puissance de 80 %, au risque d'erreur alpha 5 % et considérant un taux annuel de sortie d'étude de 10 %, 420 patients devaient être inclus dans la phase randomisée de l'étude et 12 patients dans la phase de run-in. En tenant compte de l'ensemble de ces éléments, il était nécessaire d'observer un total de 170 événements de SSP pour pouvoir réaliser l'analyse finale.
Analyse des résultats	Dates d'analyses Une analyse intermédiaire devait être réalisée quand 65% des événements de SSP (critère de jugement principal) prévus pour l'analyse finale ont été observés. L'analyse finale de la SSP était prévue quand 110 événements de SSP étaient rapportés. A noter que si le degré de significativité sur le critère de jugement principal lors de cette analyse intermédiaire était < 0,0019 alors l'analyse intermédiaire était considérée comme l'analyse finale pour ce critère. La survie globale devait être analysée lors de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la SSP et une analyse finale de la SG était également prévue. Des analyses supplémentaires post-hoc (non prévues au protocole) ont également été réalisées au 23/08/2019 (suivi médian de 39,57 mois) et au 11/09/2020 (suivi médian de 52,35 mois). Méthode d'analyse des critères de jugement L'analyse de la SSP (critère de jugement principal) a été réalisée à l'aide d'un test log-rank stratifié bilatéral. L'Hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance à 95% pour la comparaison entre les traitements ont été estimés par un modèle de Cox proportionnel aléatoire et stratifié. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSP. La médiane de SSP ainsi que les taux de SSP à 1, 2 et 3 ans et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'une méthode de Brookmeyer Crowley. Pour l'analyse de la SSP les patients ont été censurés à la date de la dernière évaluation s'ils n'avaient pas progressé/rechuté ou n'étaient pas décédés ou à la date de randomisation +1 jour s'ils n'avaient aucune évaluation disponible de la LLC après l'initiation et n'étaient pas décédés. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la SSP (log-rank non stratifié, censure des patients ayant initié un traitement non prévu au protocole et n'ayant pas présenté de progression/rechute, censure des patients ayant progressé/rechuté ou étant décédé après avoir manqué au moins 2 visites consécutives) Les critères de jugement secondaires qualitatifs (SSP, SG, DOR, SSE et délai avant initiation d'un nouveau traitement) ont été analysés selon la même méthode que celle décrite ci-dessus pour le critère de jugement principal. Les comparaisons entre les groupes sur les critères quantitatifs (ORR, CRR et MRD indétectable) ont été réalisées à l'aide de tests de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Contrôle du risque alpha Dans l'étude CLL14, la méthode de Fallback a été mise en place afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests (cf. tableau ci-dessous). Cette méthode consiste à la hiérarchisation du critère de jugement principal et des principaux critères de jugement secondaires pour que chaque critère soit testé au risque d'erreur alpha 5 %, à la condition que le test précédent ait atteint la significativité statistique. A l'inverse si la différence entre les groupes n'était pas démontrée sur un des

critères, alors l'analyse hiérarchique était rompue et les critères suivants étaient considérés comme exploratoires.

De plus afin de contrôler l'inflation du risque alpha due aux différentes analyses prévues pour la SSP et la SG, le risque alpha alloué à ces deux critères a été partagé entre les différentes analyses.

	Endpoint	Alpha Spend at Interim Analysis	Progression-Free Survival Final Analysis	Overall Survival Final Analysis FA
1	INV-assessed PFS ^{§1}	0.0019	0.049	NA
2	IRC-assessed PFS ^{§1}	0.0019	0.049	NA
3	MRD in bone marrow at EOT assessment	0.05	NA	NA
4	CR (investigator assessed) at EOT assessment	0.05	NA	NA
5	MRD in peripheral blood at EOT assessment	0.05	NA	NA
6	MRD in CR in bone marrow at EOT assessment	0.05	NA	NA
7	MRD in CR in peripheral blood at EOT assessment	0.05	NA	NA
8	ORR (investigator assessed) at EOT assessment	0.05	NA	NA
9	OS ^{§2}	0.007	0.011	0.045

Populations d'analyse

- Population en Intention de Traiter (ITT) composée de tous les patients randomisés. Ces patients étaient évalués selon le groupe dans lequel ils ont été randomisés. Il s'agissait de la population d'analyse des critères de jugement d'efficacité.
- Population d'analyse de la qualité de vie : composée de l'ensemble des patients ayant au moins une évaluation à l'initiation et une évaluation post-initiation sur un des critères d'évaluation de la qualité de vie. Ces patients étaient évalués selon le groupe dans lequel ils ont été randomisés.
- Population de tolérance : composée de tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Ces patients étaient évalués selon le traitement effectivement reçu.

Principaux amendements au protocole

- Amendement n°5 du 2 novembre 2015 : Analyse cytogénétique réalisée lors de la visite de sélection pour assurer la disponibilité des résultats avant la randomisation et ainsi permettre aux investigateurs de décider si des traitements alternatifs devraient être utilisés, particulièrement pour les patients avec anomalie de TP53.

4.6.2.1.2 Résultats

→ Effectifs

Au total, 432 patients ont été randomisés dans l'étude CLL14, 216 dans chaque groupe, représentant la population ITT. Parmi ceux-ci, 426 ont reçu au moins 1 dose de traitement, soit 212 (98,1 %) dans le groupe VEN+O et 214 (99,1 %) dans le groupe O-Clb.

A la date de l'analyse principale (17 août 2018), avec un suivi médian de 28,1 mois, respectivement 198 patients (93,4 %) du groupe VEN+O et 190 patients (88,7 %) du groupe O-Clb ont terminé la phase en association et ont continué à recevoir le vénétoclax ou le chlorambucil en monothérapie.

A cette date, 45 patients du groupe VEN+O (21,2 %) avaient arrêté leur traitement que ce soit au moment du traitement par l'association (n=13) ou du traitement en monothérapie (n=32). Dans le groupe O+clb, 54 patients (25,2 %) avaient arrêté leur traitement (dont 30 lors du traitement en monothérapie). Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient les événements indésirables.

A la date de l'analyse la plus actualisée (analyse supplémentaire n° 2 du 11 septembre 2020), avec un suivi médian de 52,3 mois, 169 patients du groupe VEN+O (78,2 %) et 160 du groupe O-Clb (74,1 %) étaient en cours de suivi post-traitement.

La figure 1 ci-dessous détaille la répartition et le suivi des patients dans l'étude CLL14 ainsi que les raisons d'arrêt de traitement et de suivi dans l'étude.

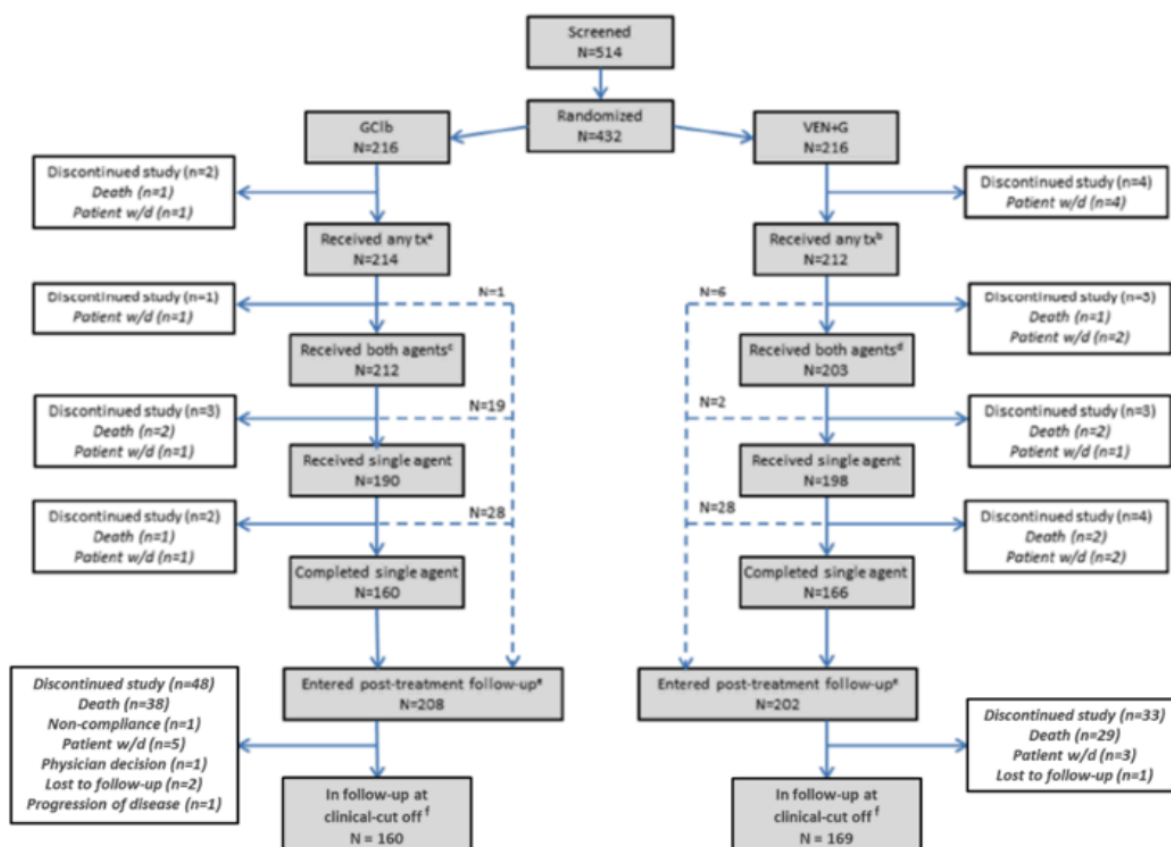


Figure 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CLL14

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient globalement comparables entre les groupes. Elles sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessus.

Les patients étaient principalement des hommes (66,9 %), d'âge moyen 71,1 ans (60,4 % avaient plus de 70 ans). La maladie avait été diagnostiquée il y a 3,68 ans en moyenne et était de stade binet B ou C dans 79,1 % des cas. A noter qu'un peu plus de 20 % des patients étaient de stade A mais étaient en majorité comorbides (score CIRS > 6 dans 84 % des cas et clairance à la créatinine < 70 ml/min dans plus de la moitié des cas). Les patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 dans la majorité des cas (seuls 12 % avaient un score ECOG de 2). Seuls 11,8 % présentaient une délétion 17p/mutation TP53.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CLL14

	Groupe VEN+O (N = 216)	Groupe O-Clb (N = 216)	Total (N = 432)
--	---------------------------	---------------------------	--------------------

Age, ans

Moyenne (ET)	71,1 (8,2)	71,1 (8,0)	71,1 (8,1)
40-59 ans, n (%)	18 (8,3)	16 (7,4)	34 (7,9)
60-69 ans, n (%)	64 (29,6)	73 (33,8)	137 (31,7)
≥ 70 ans, n (%)	134 (62,0)	127 (58,8)	261 (60,4)
Sexe, n (%)			
Hommes	146 (67,6)	143 (66,2)	289 (66,9)
Femmes	70 (32,4)	73 (33,8)	143 (33,1)
Zone géographique, n (%)			
USA/Canada/Amérique centrale	21 (9,7)	20 (9,3)	41 (9,5)
Australie/Nouvelle-Zélande	32 (14,8)	32 (14,8)	4 (14,8)
Europe occidentale	85 (39,4)	85 (39,4)	170 (39,4)
Europe centrale et de l'Est	66 (30,6)	65 (30,1)	131 (30,3)
Amérique latine	12 (5,6)	14 (6,5)	26 (6,0)
Ancienneté de la maladie (années)			
Moyenne (ET)	3,75 (3,75)	3,61 (4,00)	3,68 (3,87)
< 3 ans, n (%)	115 (53,2)	124 (57,7)	239 (55,5)
< 6 ans, n (%)	57 (26,4)	48 (22,3)	105 (24,4)
≥ 6 ans, n (%)	44 (20,4)	43 (20,0)	87 (20,2)
Classification de BINET, n (%)			
Stade A	45 (20,8)	45 (20,8)	90 (20,8)
Stade B	76 (35,2)	78 (36,1)	154 (35,6)
Stade C	95 (44,0)	93 (43,1)	188 (43,5)
Score ECOG, n (%)			
0	89 (41,2)	103 (47,9)	192 (44,5)
1	99 (45,8)	87 (40,5)	186 (43,2)
2	27 (12,5)	25 (11,6)	52 (12,1)
3	1 (0,5)	0	1 (0,2)
Mutation TP53 et/ou délétion 17p, n (%)			
n évaluables*	209	208	417
Oui	25 (12,0)	24 (11,5)	49 (11,8)
Non	184 (88,0)	184 (88,5)	369 (88,2)
Statut mutationnel IGHV, n (%)			
Muté	76 (35,2)	83 (38,4)	159 (36,8)
Non muté	121 (56,0)	123 (56,9)	244 (56,5)
Non évaluable	3 (1,4)	2 (0,9)	5 (1,2)
Echantillon manquant	16 (7,4)	8 (3,7)	24 (5,6)
Score CIRS (point)			
Moyenne (ET)	9,35 (3,73)	8,83 (4,11)	9,09 (3,93)
≤ 6, n (%)	30 (13,9)	39 (18,1)	69 (16,0)
> 6, n (%)	186 (86,1)	177 (81,9)	363 (84,0)

Clairance de la créatinine (ml/min)

n évaluable*	215	213	428
Moyenne (ET)	86,07 (246,91)	82,63 (150,11)	84,36 (204,31)
<70 ml/min, n (%)	128 (59,5)	118 (55,4)	246 (57,5)
≥70 ml/min, n (%)	87 (40,5)	95 (44,6)	182 (42,5)

➔ Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)

A la date de l'analyse principale (17 août 2018), avec un suivi médian de 28,1 mois, 30 événements (13,9 %) et 77 événements (35,6 %) ont été rapportés respectivement dans les groupes VEN+O et O-Clb.

Bien que la médiane de SSP ne fût atteinte dans aucun des deux groupes, les résultats démontrent à ce stade la supériorité statistiquement significative du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur la survie sans progression (HR = 0,35 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,53] ; p<0,0001). Parmi ces événements, 16 décès ont été rapportés dans le groupe VEN+O (33,3 %) vs 8 (10,4 %) dans le groupe O-Clb.

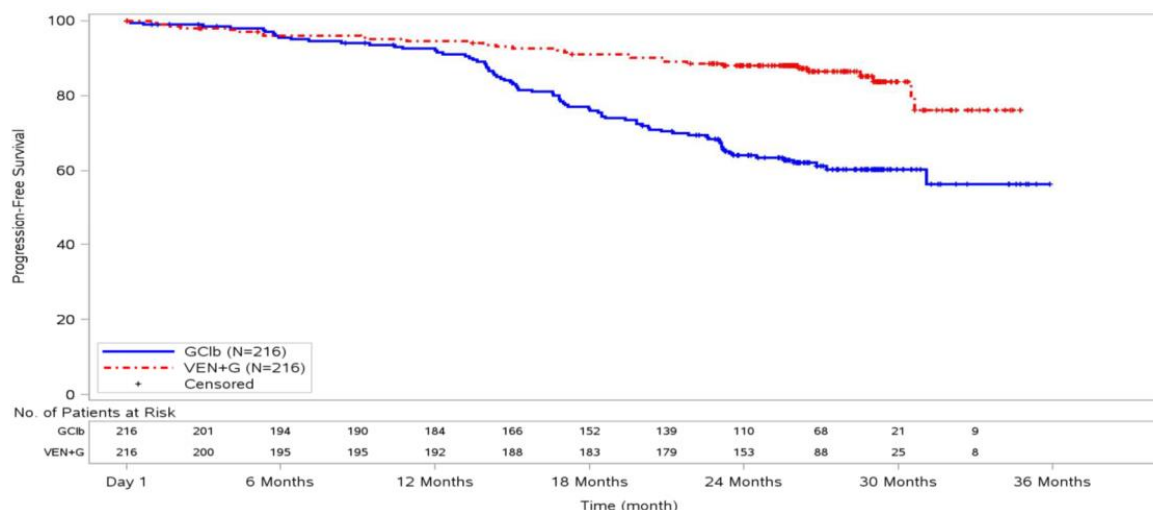


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)

— Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité menées sur le critère de jugement principal en utilisant un test du log-rank non stratifié, en censurant les patients ayant initié un traitement non prévu au protocole et n'ayant pas présenté de progression/rechute et en censurant les patients ayant progressé/rechuté ou étant décédé après avoir manqué au moins 2 visites consécutives, ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

— Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe menées sur le critère de jugement principal ont été réalisées à titre exploratoire considérant l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests. A titre informatif les résultats suggèrent la supériorité du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur une

majorité de sous-groupes à l'exception de certains sous-groupe listés ci-après dont la plupart avaient un effectif faible (< 60 ans [n = 34], fièvre à l'inclusion [n = 23], groupe géographique USA/canada/Amérique centrale [n = 41], risque de syndrome de lyse faible à l'inclusion [n = 55], score CIRS ≤ 6 à l'inclusion [n = 69], clairance créatinine < 50 ml/min [n = 85], IGVH muté [n = 159], absence d'anomalie cytogénétique del17p/del11q/trisomie 12/del13q [n = 92], ECOG = 2 [n = 52], délai depuis le diagnostic ≥ 6 ans [n = 87]).

Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 1.

– Résultats actualisés

A titre exploratoire, les résultats de l'analyse supplémentaire post-hoc la plus actualisé (date d'analyse du 11 septembre 2020), avec un suivi médian de 52,4 mois, suggèrent le maintien de la supériorité du groupe VEN+O vs O-Clb sur la survie sans progression (61 événements vs 138 événements ; HR = 0,33 ; IC_{95%} [0,25 ; 0,45]). A cette date, la médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe VEN+O (IC_{95%} [57,3 ; NA]) et était de 36,4 mois dans le groupe O-Clb (IC_{95%} [34,1 ; 41,0]).

→ Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous selon l'ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie au protocole. Les résultats montrent la supériorité du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur l'ensemble des critères à l'exception du dernier critère de survie globale (p = 0,5216).

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)

Critère	Résultats Groupe VEN-O (n = 216) vs groupe O-Clb (n = 216)
Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI, n événements (%)	29 (13,4) vs 79 (36,6) ; HR = 0,33 ; IC _{95%} [0,22 ; 0,51] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,0019
Taux MRD indétectable dans la moelle osseuse, n (%)	123 (56,9) vs 37 (17,1) ; OR = 6,40 ; IC _{95%} [4,10 ; 9,98] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de réponse complète (RC), n (%)	107 (49,5) vs 50 (23,1) ; OR = 3,31 ; IC _{95%} [2,17 ; 5,05] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de MRD indétectable dans le sang périphérique, n (%)	163 (75,5) vs 76 (35,2) ; OR = 5,67 ; IC _{95%} [3,73 ; 8,60] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux MRD indétectable dans la moelle osseuse et RC, n (%)	73 (33,8) vs 23 (10,6) ; OR = 4,28 ; IC _{95%} [2,56 ; 7,18] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de MRD indétectable dans le sang périphérique et RC, n (%)	91 (42,1) vs 31 (14,4) ; OR = 4,34 ; IC _{95%} [2,72 ; 6,93] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de réponse globale (ORR), n (%)	183 (84,7) vs 154 (71,3) ; OR = 2,25 ; IC _{95%} [1,40 ; 3,63] ; p = 0,0007 ; α prédéfini = 0,05
Survie globale (SG), n événements (%)	20 (9,3) vs 17 (7,9) ; HR = 1,21 ; IC _{95%} [0,64 ; 2,40] ; p = 0,5216 (NS) ; α prédéfini = 0,0019

A titre informatif, les résultats actualisés de l'analyse supplémentaire du 11 septembre 2020 montrent :

- un taux de MRD indétectable dans le sang périphérique de 22,2 % dans le groupe VEN+O vs 3,7 % dans le groupe O-Clb ;

- un taux de réponse globale de 84,7 % dans le groupe VEN+O vs 71,3 % dans le groupe O-Clb dont respectivement 46,3 % et 21,8 % de réponses complètes ;
- un nombre de décès de 34 (15,7 %) dans le groupe VEN+O et 41 (19,0 %) dans le groupe O-Clb avec une médiane non atteinte.

A noter que d'autres critères de jugement secondaires (notamment de qualité de vie) ont été testés. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés.

4.6.2.2 Tolérance

Les résultats de tolérance de l'étude CLL14 sont présentés à la date de l'analyse principale (17 août 2018) et dès que possible à la date de l'analyse supplémentaire la plus actualisée (11 septembre 2020).

→ Population de tolérance

Pour rappel, la population de tolérance est définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude. Ainsi, sur les 432 patients randomisés, 212 patients dans le groupe VEN+O et 214 patients dans le groupe O-Clb étaient inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

→ Événements indésirables (EI)

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable était de 94,3 % dans le groupe VEN+O et de 99,5 % dans le groupe O-Clb. Les EI les plus fréquemment rencontrés ($\geq 10\%$ des patients dans un des deux groupes) sont décrits dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Événements indésirables le plus fréquents (étude CLL14 ; analyse principale ; population de tolérance)

Événement	VEN+O N=212	O-Clb N=214
Neutropénie	122 (57,5)	122 (57,0)
Réaction liée à la perfusion	95 (44,8)	110 (51,4)
Diarrhée	59 (27,8)	32 (15,0)
Thrombopénie	51 (24,1)	50 (23,4)
Fièvre	48 (22,6)	33 (15,4)
Nausée	40 (18,9)	46 (21,5)
Anémie	35 (16,5)	40 (18,7)
Toux	34 (16,0)	25 (11,7)
Fatigue	32 (15,1)	30 (14,0)
Constipation	28 (13,2)	19 (8,9)
Céphalée	24 (11,3)	21 (9,8)

Une différence entre les groupes ($> 5\%$) était observée :

- en faveur de VEN+O pour les réactions liées à la perfusion (44,8 % vs. 51,4 %),
- en faveur de O-Clb pour les diarrhées (27,8 % vs. 15,0 %) et la fièvre (22,6 % vs. 15,4 %).

L'incidence des EI de grade 3-4 était similaire dans les 2 groupes avec quelques différences mineures entre les groupes concernant :

- les neutropénies de grade 3-4 plus fréquentes dans le groupe VEN+O par rapport à O-Clb (52,8 % vs. 48,1 %). Les hyperglycémies, diarrhées et hypertensions de grade 3-4 avaient une incidence faible dans les 2 groupes mais ces incidences tendaient à être plus élevées avec VEN+O (respectivement 3,8 % vs. 1,4 % ; 4,2 % vs. 0,5 % et 2,8 % vs. 0,5 %),
- les leucopénies de grade 3-4 plus fréquentes dans le groupe O-Clb (2,4 % vs. 4,7 %).

Les incidences des EI et des EI de grade 3-4 étaient similaires lors de l'analyse actualisée du 11 septembre 2020.

➔ Événements indésirables graves (EIG)

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG était de 49,1 % dans le groupe VEN+O et de 42,1 % dans le groupe O-Clb. Les EI les plus fréquemment rencontrés (≥ 2 % des patients dans un des deux groupes) sont décrits dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Événements indésirables graves les plus fréquents (étude CLL14 ; analyse principale ; population de tolérance)

Événement	VEN+O N=212	O-Clb N=214
Réaction liée à la perfusion	9 (4,2)	13 (6,1)
Pneumonie	10 (4,7)	9 (4,2)
Neutropénie fébrile	11 (5,2)	8 (3,7)
Fièvre	8 (3,8)	7 (3,3)
Sepsis	6 (2,8)	2 (0,9)
Thrombopénie	2 (0,9)	5 (2,3)

A la date de l'analyse actualisée du 11 septembre 2020, les EIG les plus fréquents (> 1 % des patients dans un des deux groupes) étaient les pneumonies (3,5 % dans le groupe VEN+O vs 1,9 % dans le groupe O-Clb), les sepsis (2,5 % vs 0,5 %), les neutropénies fébriles (1,5 % vs 0,5 %), infarctus du myocarde (1,5 % vs 0%), bronchopneumopathies chroniques obstructives (1,0 % vs 1,4 %) et fibrillations auriculaires (0,5 % vs 1,4 %).

➔ Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement était de 19,8 % (n = 42) dans le groupe VEN+O et de 22 % (n = 47) dans le groupe O-Clb. Parmi ceux-ci, 27 (12,7 %) et 31 (14,5 %) concernaient respectivement le vénétoclax et le chlorambucil. Parmi les EI les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du vénétoclax on note les sepsis (n = 5), l'asthénie (n = 2) et l'anémie (n = 2).

➔ Décès

A la date de l'analyse principale, 37 patients de la population ITT étaient décédés, 20 dans le groupe VEN+O (9,3 %) vs 17 dans le groupe O-Clb (7,9 %). Parmi ceux-ci 24 décès, 16 dans le groupe VEN+O (7,4 %) vs 8 dans le groupe O-Clb (3,7 %), étaient consécutifs à un EI.

Le seul motif de décès rapporté chez plus d'un patient était les sepsis (5 patients [2,3 %] dans le groupe VEN+O et 2 [0,5 %] dans le groupe O-Clb).

A titre informatif, seuls 6 EI ayant entraîné le décès ont été jugés liés au traitement par l'investigateur

Dans le groupe VEN+O :

- 3 cas liés à obinutuzumab seul : pneumonie fongique, syndrome myélodysplasique et sepsis,
- 1 cas lié à vénétoclax seul : sepsis,
- et 1 cas lié à l'association VEN+O : infection.

Dans le groupe O-Clb : 1 choc septique, jugé lié à chlorambucil et obinutuzumab.

Avec deux ans de suivi additionnel par rapport à l'analyse principale (analyse actualisée du 11 septembre 2020), 40 décès supplémentaires étaient survenus au cours de l'étude, 14 dans le groupe VEN+O et 26 dans le groupe O-Clb. Parmi ceux-ci, les décès ont été consécutifs à un EI pour 15 patients (8 dans le groupe VEN+O vs 7 dans le groupe O-Clb)

➔ EI d'intérêt

Le tableau 6 ci-dessous résumé la fréquence des EI d'intérêt particulier dans les deux groupes de traitement

Tableau 6. Evénements d'intérêt particulier (étude CLL14 ; population de tolérance ; analyse principale du 17 août 2018)

Evénement	VEN+O N=212	O-Clb N=214
Infection de grade ≥3		
Patients avec au moins 1 EI	47 (22,2)	40 (18,7)
Nombre d'EI	69	59
Infection grave		
Patients avec au moins 1 EI	50 (23,6)	34 (15,9)
Nombre d'EI	70	51
Nouvelle tumeur primitive		
Patients avec au moins 1 EI	40 (18,9)	30 (14,0)
Nombre d'EI	47	42
Syndrome de lyse tumorale		
Patients avec au moins 1 EI	3 (1,4)	7 (3,3)
Transformation de Richter		
Patients avec au moins 1 EI	3 (1,4)	3 (1,4)

4.6.3 Plan de développement

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CLL13	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant l'efficacité de 3 associations de vénétoclax (VR, VG, VIG) versus un protocole d'immunochimiothérapie standard (RFC) chez des patients atteints de LLC non préalablement traitée, sans comorbidités ni délétion (17p) ou mutation de TP53.	Janvier 2023
CLL17	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée, prospective, évaluant l'efficacité d'ibrutinib en monothérapie versus de vénétoclax plus obinutuzumab à durée fixe versus d'ibrutinib plus vénétoclax à durée fixe chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée antérieurement.	2027
VERONE	Etude de phase IV observationnelle évaluant l'efficacité et la prise en charge de la LLC par VENCLYXTO en conditions réelles d'utilisation.	Décembre 2022

4.6.4 Conclusion

Au total, la spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) dans cette indication :

- représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez des patients non précédemment traités et inéligibles aux inhibiteurs de BTK en termes d'efficacité compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'association vénétoclax + obinutuzumab vs chlorambucil + obinutuzumab dans l'étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte CLL14, sur la survie sans progression (critère de jugement principal) ainsi que sur le taux de réponse hématologique et l'obtention d'une maladie résiduelle minimale (critères de jugement secondaires hiérarchisés), malgré ses limites, notamment son caractère ouvert ;
- possède un profil de tolérance en ligne avec ce qui est connu du vénétoclax dans ses autres indications et comparable à la tolérance de l'association chlorambucil + obinutuzumab ;
- est susceptible d'apporter une réponse à un besoin insuffisamment couvert ;
- et possède un plan de développement jugé adapté par la commission.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard des critères satisfaits, VENCLYXTO (vénétoclax) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'incidence de la LLC a été estimée à 4 674 cas en France en 2018 (un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies), que la survie à 5 ans est de 83 % et de moins de 30 % à 10 ans chez les patients porteurs d'une dél(17p) ou d'une mutation TP53, et que la maladie a un impact majeur sur la vie sociale, familiale et professionnelle.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, a démontré sa supériorité dans l'étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte CLL14 par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil sur des critères de jugement pertinents.
- ➔ Dès lors que la maladie est rare, grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab ne peut pas être différée.
- ➔ VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab mise en évidence dans l'étude CLL14.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de VENCLYXTO (vénétoclax) dans l'indication « VENCLYXTO (vénétoclax), en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

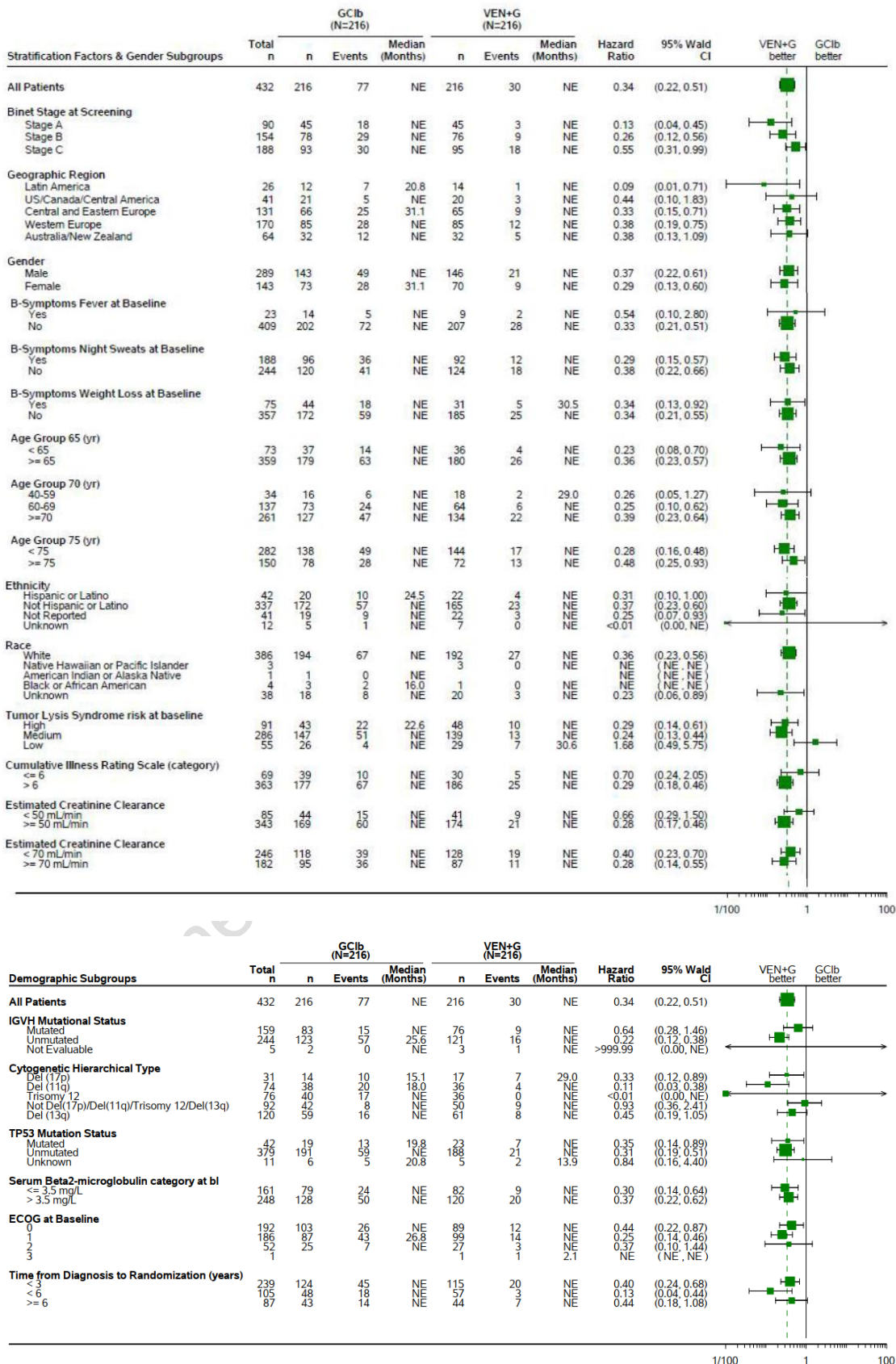
La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 04/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 29/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé Boîte de 10 comprimés (CIP : 34009 300 778 5 6) VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 300 778 8 7) VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 300 778 9 4) Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 300 779 0 0) Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 300 779 1 7)
Demandeur	ABBVIE
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 05/12/2016 Date des rectificatifs et teneur : 09/03/2020 : extension d'indication en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. 08/04/2020 : ajout de la recommandation du PRAC sur les infections graves 23/03/2021 : ajout des données de l'étude MURANO (LLC en association au rituximab en 2L+) à 5 ans 19/05/2021 : extension d'indication en association avec un agent hypométhylant pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. 21/06/2021 : actualisation du RCP concernant le Syndrome de Lyse Tumorale et mesures additionnelles de réduction du risque. PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01XX52

8. Annexe

Annexe 1. Résultats des analyses en sous-groupes de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)



Document confidentiel - Ne pas diffuser

VENCLYXTO 10, 50 et 100 mg,, 29 juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr