

Décision n°2023.0222/DC/SEM du 15 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VENCLYXTO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 juin 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0221 du 30 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABBVIE reçue le 29 mars 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 30 juin 2022 à la spécialité VENCLYXTO du laboratoire ABBVIE 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 15 juin 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****vénétoclax****VENCLYXTO 10, 50 et 100mg,****Comprimé pelliculé****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023**

- Leucémie lymphoïde chronique
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis **favorable** au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VENCLYXTO (vététoclax) dans l'indication suivante « VENCLYXTO (vététoclax), 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	6
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès post-AMM
DCI	Vénétoclax (L01XX52)
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)
Laboratoire	ABBVIE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM octroyée par le collège de la HAS le 30/06/2022, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹, dans l'indication : « <i>VENCLYXTO (vététoclax), 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 :</i> – soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, – soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53. » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament VENCLYXTO (vététoclax) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) plus large que l'indication revendiquée dans le cadre de l'Accès Précoce (« <i>VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités</i> ») le 09/03/2020. En date du 29/06/2022, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'indication de l'AMM « <i>VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités</i> », et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab chez « <i>les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.</i> »

¹ HAS. Décision n°2022.0221/DC/SEM du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation de l'accès précoce de la spécialité VENCLYXTO. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - VENCLYXTO \(vététoclax\) - Leucémie lymphoïde chronique \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/autorisation-de-mise-sur-le-marche/decisions-de-la-haute-autorite-de-sante/2022/0221-dc-sem)

² Avis de la CT du 29/06/2022 relatif à VENCLYXTO. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - VENCLYXTO \(vététoclax\) - LLC en association avec l'obinutuzumab \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/autorisation-de-mise-sur-le-marche/avis-de-la-ct/2022/06/29)

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
Posologie dans l'indication évaluée	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 [...]. (Cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (<i>B-cell lymphoma 2</i>).
Informations au niveau international	La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) : – est prise en charge en Allemagne, Espagne et au Royaume Uni dans la population de l'AMM ; – est prise en charge aux Etats-Unis dans l'indication faisant l'objet de la demande ; – est prise en charge dans des populations plus restreinte en Italie et au Pays-Bas – est en cours d'évaluation en Belgique.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 7 juin 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis la décision en date du 30/06/2022, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance relative à l'analyse exploratoire de l'étude CLL14 (étude de phase III versus l'association chlorambucil + obinutuzumab) en date du 08/11/2021.

Cette étude a été réalisée en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez des patients adultes nécessitant un traitement et présentant des comorbidités. Au total, 432 patients ont été randomisés dans l'étude CLL14, 216 dans chaque groupe. 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.

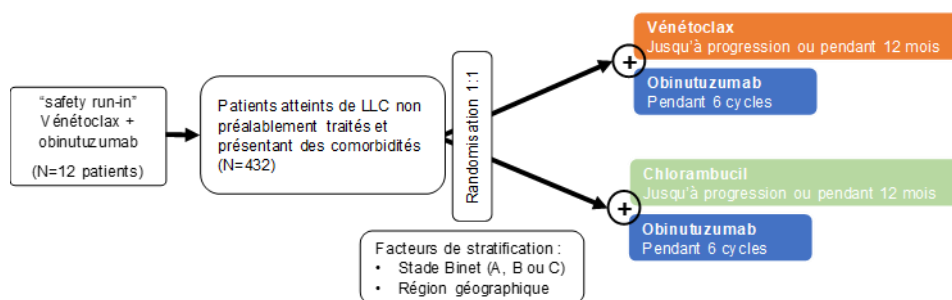


Figure 1 : schéma de l'étude – étude CLL14

3.1.1 Rappel des dernières données évaluées par la Commission¹

« 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.

[...]

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 ; IC95% [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. »

3.1.2 Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement AP

3.1.2.1 Effectifs

Les nouvelles données sur les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont cohérentes avec les précédentes données déjà évaluées par la Commission de la Transparence.

A la date de l'analyse intermédiaire (08/11/2021), 151 patients du bras VEN+O et 133 du bras O-Clb étaient en cours de suivi post-traitement. Sur les 216 patients randomisés, 78,2 % des patients du groupe VEN+O et 74 % de ceux du groupe O-Clb étaient toujours suivis à la date d'extraction des données. La durée médiane de suivi était de 65,4 mois et 65,2 mois respectivement dans les groupes VEN+O et O-Clb.

3.1.2.2 Efficacité

La médiane de survie sans progression (SSP) a été atteinte dans le groupe O-Clb (36,4 mois) lors de l'analyse exploratoire en date du 08/11/2021, et non atteinte dans le groupe VEN+O. le HR (Hazard ratio) relatif à la SSP a été de 0,35 (IC_{95%} [0,26 ; 0,46]) entre le groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb.

Concernant la survie globale, la médiane est restée non atteinte dans les deux groupes et son HR de l'ordre de 0,72 (IC_{95%} [0,48 ; 1,09]).

Le taux de MRD indétectable dans le sang périphérique était de 14,4% dans le groupe VEN+O vs. 2,3% dans le groupe O-Clb.

3.1.2.3 Tolérance

Après un suivi médian de 65,4 mois, un total de 99,5 % des patients du groupe O-Clb et 94,8 % des patients du groupe VEN+O ont présenté au moins un évènement indésirable (EI) avec un profil comparable à celui décrit dans l'analyse principale. La majorité des patients ont présenté au moins un EI de grade 3-4, de l'ordre de 83,0 % dans le groupe VEN+O et 76,2 % dans le groupe O-Clb. Concernant les EI dits grave, ils sont observés chez 127 patients (59,9 %) dans le groupe VEN+O et 102 patients (47,7 %) dans le groupe O-Clb.

Enfin, 96 patients sont décédés dont 56 patients (26,2 %) dans le groupe O-Clb et 40 patients (18,9 %) dans le groupe VEN+O. Dans le groupe O-Clb 24 patients (11,3 %) sont décédés suite à un EI et 19 patients (8,9 %) dans le groupe VEN+O.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

3.2.1 Données issues du rapport de synthèse des données recueillies lors de l'accès précoce

Le médicament VENCLYXTO (vénétoclax) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) plus large que l'indication revendiquée dans le cadre de l'Accès Précoce (« *VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités* ») le 09/03/2020.

A la suite de l'obtention de cette AMM, la HAS a octroyé une AAP post-AMM le 30/06/2022¹ dans l'indication plus restreinte que l'indication de l'AMM, à savoir : « 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. »

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD **sur la période du 01/07/2022 au 28/02/2023, soit 8 mois de suivi.**

Nombre de patients	125 demandes d'accès précoces ont été reçues et évaluées.
— la fiche de demande d'accès a été complétée	
— la fiche d'initiation a été complétée	100 patients (80%) ont été exposés au traitement et ont donc reçu au moins une dose de vénétoclax dans le cadre de l'accès précoce.
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Aucune fiche de suivi et d'arrêt de traitement n'ont été transmises au laboratoire (aucune donnée sur la durée de traitement ainsi que les raisons d'arrêt et de reprise de traitement).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

Les données démographiques :

- l'âge (en année),
- poids (kg),
- taille (cm),
- sexe (masculin / féminin) et sexe-ratio (nombre d'hommes / nombre de femmes),
- indice de performance ECOG (grade 0 à 4).

L'histoire de la maladie :

- date du diagnostic de la LLC,
- présence d'anomalies de TP53 (délétion 17p / mutation TP53),
- éligibilité à la fludarabine à pleine dose,

Le respect des critères d'éligibilité ;

Les traitements ultérieurs initiés.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 125 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée, étaient les suivantes : l'âge moyen à l'inclusion était de 68,5 ans, les femmes étaient de l'ordre de 67 %, le poids médian était de 73 kg, 42 % des patients présentaient une surcharge pondérale, 97 % des patients possédaient un statut de performance ECOG ≤ 1 , l'ensemble des patients étaient inéligibles à la fludarabine, et 11 % (14 patients) présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

Les prescripteurs, tous hématologues, étaient réparties dans 48 centres. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des CH (44 %), CHU (29 %) et en clinique privé (25 %).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Posologie à l'arrêt du traitement ;
- Raisons de l'arrêt du traitement (survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, progression de la maladie, effet thérapeutique non satisfaisant, décès et raisons associées, souhait du patient d'interrompre le traitement, patient perdu de vue, ne remplit plus les critères d'éligibilité, Autre).

Aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été transmise au laboratoire, les informations relatives aux conditions d'utilisations présentes sur ces fiches, ne sont donc pas disponibles.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé, aucune donnée d'efficacité/qualité de vie n'a été collectée dans le cadre de cet accès précoce.

Profil de tolérance

Sur la période analysée (du 01/07/2022 au 28/02/2023), aucune observation de pharmacovigilance n'a été reçue par le laboratoire.

3.2.2 Données issues de PSUR

Sans objet.

4. Discussion

Les données actualisées de l'étude CLL14 (gel de base du 08/11/2021) sont cohérentes avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence lors de la demande d'accès précoce post-AMM¹.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 30/06/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 en France en 2018³ représentant un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. De plus, 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 %⁴.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où l'association VENCLYXTO (vénétoclax) + obinutuzumab montre une supériorité par rapport au chlorambucil associé à l'obinutuzumab (comparateur cliniquement pertinent) 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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

³ 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

⁴ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'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 B en termes d'efficacité sur la survie sans progression ainsi que sur le taux de réponse hématologique et l'obtention d'une maladie résiduelle minimale. 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. Enfin, il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.