
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce Venclyxto - vénétoclax

Rapport n° 1 - Période du 01 juillet 2022 au 28 février 2023

1- Introduction

Le [30/06/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament VENCLYXTO (vénétoclax, comprimés pelliculés de 10, 50 et 100 mg) 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.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 30/08/2022, date d'inclusion du premier patient.

Ce médicament a obtenu une extension d'indication en France le 09/03/2020, dans une indication plus large que celle sollicitée pour l'AAP post AMM, à savoir « en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ».

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période couverte par ce rapport, entre le 01 juillet 2022 et le 28 février 2023, 125 demandes d'accès précoces ont été reçues et évaluées par AbbVie. Toutes ont été approuvées et les 125 patients ont été inclus dans le programme.

A la date du 28 février 2023, parmi ces 125 patients :

- 100 (80%) ont été exposés au traitement et ont donc reçu au moins une dose de vénétoclax dans le cadre de l'accès précoce ;
- 15 patients (12%) n'ont pas été exposés pour des raisons diverses, telles qu'un changement de stratégie thérapeutique décidé par le clinicien ou la survenue de complications médicales avant toute initiation de traitement par vénétoclax.
- Pour les 10 patients restants (8%), aucun bon de commande n'a été reçu pour l'initiation du vénétoclax, pour des raisons en cours d'investigation au moment de l'écriture du rapport.

Ce programme d'accès précoce recueille les données des patients à l'inclusion et la raison de l'arrêt du traitement. Au 28 février 2023, aucun arrêt de traitement n'avait été déclaré.

Caractéristiques générales des patients

Au 28 février 2023, la cohorte compte deux fois plus d'hommes que de femmes (67% vs 33%). À l'inclusion, l'âge moyen est de 68,5 ans, le poids moyen est de 74 kg, et l'indice de masse corporelle (IMC) se répartit de la manière suivante :

- Situation de maigreur (IMC < 18,5) : 6%,
- Poids normal (IMC entre [18,5 et 25]) : 50%,
- Situation de surpoids : 42% (IMC entre [25-30] : 27% et IMC ≥ 30 (obésité) : 15%)

Enfin, 97% des patients inclus dans l'AAP présentent un score de performance ECOG de 0 ou 1, et seulement 3% un score ECOG ≥ 2.

Tableau 1: Caractéristiques de la cohorte au 28 février 2023 (N=125)

30/08/2022 – 28/02/2023 (N=125)	
Âge (ans)	
Moyenne	68.5
Médiane	70.1
Minimum - Maximum	35 - 89
Tranches d'âge (No ; %)	
< 65 ans	42 ;34%
[65 – 75] ans	48 ;38%
≥ 75 ans	35 ;28%
Sexe (No ; %)	
Masculin	84 ;67%
Féminin	41 ;33%
Poids (kg)	
Moyenne	74
Médiane	73
Minimum - Maximum	39 - 130
Score de performance ECOG (No; %)	
ECOG = 0	68 ;55%
ECOG = 1	53 ;42%
ECOG > 2	4 ;3%

Caractéristiques de la maladie

Il convient de noter que 39% des patients inclus dans l'AAP le sont moins de deux ans après le diagnostic de la LLC, et que 11% ont plus de dix ans d'ancienneté de la LLC.

Enfin, la plupart des patients (89%) présente une inéligibilité à un traitement à base de fludarabine, et 11% une délétion 17p ou une mutation TP53.

Tableau 2: Caractéristiques de la maladie au 28 février 2023 (N=125)

30/08/2022 – 28/02/2023 (N=125)	
Durée de la maladie (No ; %)	
< 2 ans	49 ;39%
[2 à 5 ans]	30 ;24%
[5 à 10 ans]	32 ;26%
≥ 10 ans	14 ;11%
Profil des patients (No ; %)	
Inéligibles à un traitement à base de fludarabine	111 ;89%
Présence d'une délétion 17p et/ou d'une mutation TP53	14 ;11%

Caractéristiques des prescripteurs

A la date du 28 février 2023, 70 prescripteurs, dans 48 centres différents, avaient inclus au moins un patient dans l'AAP, tous hématologues, répartis sur la France entière mais plus particulièrement en Ile-de-France (17,6%), en Auvergne-Rhône-Alpes (17,6%) et dans les Hauts-de-France (14,4%). Les types d'établissement les plus représentés sont les hôpitaux publics (44%), les CHU (29%) et les hôpitaux ou cliniques privés (25%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation du vénétoclax dans le cadre de l'AAP sont identiques aux conditions prévues dans l'autorisation de mise sur le marché.

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 3.

Tableau 3: Schéma de titration de dose

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

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.

L'obinutuzumab est administré 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. Une administration de 1 000 mg est prévue 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.

Le schéma de titration de dose de vénétoclax sur 5 semaines est commencé le jour 22 du cycle 1 et poursuit 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.

Les variables recueillies dans le PUT-RD, ne permettent pas de discuter les co-prescriptions et les posologies.

De plus, au 28 février 2023, aucun arrêt de traitement n'ayant été signalé, il n'y a pas de données sur la durée de traitement ainsi que les raisons d'arrêt et de reprise de traitement.

Enfin, les données limitées recueillies dans le PUT-RD ne permettent pas de conclure sur les conditions d'utilisation par rapport à celles décrites l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le même médicament et la même indication.

c. Données d'efficacité et de qualité de vie

Aucune variable d'efficacité ou de qualité de vie n'était recueillie dans le PUT-RD.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le rapport, aucun cas de pharmacovigilance n'a été déclaré au laboratoire AbbVie.

Aucun décès n'a été signalé.

Il n'y a donc aucun signal de tolérance qui a été mis en évidence et les données présentées au niveau de ce rapport ne modifient pas le profil de tolérance connu du vénétoclax.

3- Conclusion

La population exposée, ainsi que les conditions d'utilisation et la sécurité d'emploi observées lors de l'AAP post-AMM sont similaires à celles observées dans l'étude CLL14. Concernant l'efficacité, aucune donnée de suivi n'a été collectée.

Il n'y a pas eu de cas de pharmacovigilance signalé à AbbVie au cours de la période couverte par ce rapport, donc aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et le profil de sécurité connu de vénétoclax n'est pas modifié.

Concernant les données internationales de pharmacovigilance, les données de sécurité et les informations obtenues sur la période concernée par l'AAP continuent de soutenir le profil bénéfice-risque du vénétoclax pour les indications approuvées de la LLC.

Compte tenu de tous ces éléments, il ne semble pas nécessaire d'apporter de modifications au PUT-RD actuel.