

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 454 418 5

AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT

CALQUENCE 100 mg, comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 18 novembre 2024, complétée le 23 janvier 2025 et le 03 février 2025;

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : CALQUENCE 100 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : acalabrutinib

Indication thérapeutique revendiquée : CALQUENCE en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament CALQUENCE 100 mg, comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique: « CALQUENCE en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM.

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité pharmaceutique CALQUENCE dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée octroyée le 5 novembre 2020 dans les indications suivantes :

-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.

- CALQUENCE, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et toxicologique/préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH), qui affecte les lymphocytes B dans la zone du manteau du ganglion lymphatique. Le LCM représente 5 à 7% des LNH avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes et une incidence en France estimée en 2018 à 887 nouveaux cas par an dont 76% chez des patients de sexe masculin. L'âge médian au diagnostic est compris entre 68 et 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes.

Bien que de nombreux progrès aient été réalisés dans le domaine des lymphomes non hodgkiniens à cellules B, le LCM reste incurable et associé à un mauvais pronostic. La survie nette à 5 ans diminue avec l'âge passant de 82% à 50 ans à 46 % à 80 ans. La médiane de survie globale est estimée à 3 à 5 ans; après la première rechute elle est de 1 à 2 ans (à l'exclusion des patients éligibles à une autogreffe). La part des patients non éligibles à l'autogreffe en première ligne est estimée à 66,8%.

L'acalabrutinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (TKB). La TKB est une molécule de signalisation des voies des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) et des récepteurs de cytokines. La signalisation induite par la TKB stimule la survie et la prolifération des lymphocytes B et est essentielle à l'adhésion, au transport et au chimiotactisme de ces cellules.

Les données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce proviennent de l'étude ECHO, essai de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle. Cette étude a comparé l'efficacité de l'acalabrutinib + bendamustine et rituximab (groupe A+BR) versus placebo + bendamustine et rituximab (groupe P+BR), chez des patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités. Après 6 cycles d'acalabrutinib ou de placebo en association avec le bendamustine et rituximab, les patients qui toléraient le traitement et ne progressaient pas, devaient recevoir acalabrutinib en monothérapie (100 mg deux fois par jour) ou un placebo (deux fois par jour). Les patients ayant obtenu une réponse partielle ou plus devaient recevoir du rituximab à raison de 375 mg/m² le jour 1 de tous les autres cycles pour un maximum de 12 doses supplémentaires. Les patients continuaient à recevoir acalabrutinib en

APAC_AAP_FOR02 v01

monothérapie ou le placebo (ou la dernière dose tolérée) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les patients du groupe P+BR qui ont présenté une progression à un moment quelconque pouvaient être éligibles à une monothérapie par acalabrutinib jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (cross-over).

Au total, 598 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 299 patients dans le groupe A+BR et 299 patients dans le groupe P+BR (population ITT).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'acalabrutinib dans l'étude ECHO était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue centralisé indépendant, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès (par toute cause en l'absence de progression). Le critère principal est évalué dans la population ITT. Les critères de jugement secondaires incluaient le taux de réponse objective ainsi que la survie globale.

S'agissant du cross-over, 51 patients du groupe P-BR ont été concernés et traités par une monothérapie d'acalabrutinib au cours de l'étude après avoir présenté une progression de la maladie.

Après un suivi médian de 46,1 mois dans le groupe A+BR et de 44,4 mois dans le groupe P+BR, la médiane de la SSP était de 66,4 mois pour le bras A+BR et de 49,6 mois pour le bras P+BR soit un gain absolu de 16,8 mois en faveur du bras acalabrutinib.

La comparaison entre les deux bras a montré une diminution statistiquement significative du risque de progression ou décès de 27% en faveur du bras A+BR : Hazard ratio HR = 0,73 (IC 95% [0,57 ; 0,94] ; p < 0,0160). L'évaluation des critères secondaires a montré :

- Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse globale (RC + RP) était élevé dans les deux groupes : 91,0% (IC 95% [87,3 ; 93,8]) dans le groupe A+BR versus 88,0% (IC 95% [83,9 ; 91,3]), dans le groupe P+BR, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (NS).
- Un taux de réponse complète numériquement plus élevé dans le bras A+BR que dans le groupe P+BR (66,6% versus 53,5%, soit un delta de 13% en faveur du groupe A+BR).
- Les données de survie globale bien qu'immatures et non statistiquement significatives, suggèrent une amélioration de la survie globale dans le groupe A+BR (HR stratifié = 0,86 ; IC 95% [0,65 ; 1,13], p = 0,2743 ; NS). Ces résultats se sont maintenus après 6 mois de suivi additionnel (36% de maturité, HR stratifié = 0,87 (IC 95% [0,67 ; 1,14])). Cette tendance positive a été observée dans un contexte où 88 patients (29,2%) au total ont reçu un nouveau traitement anti LCM dans le groupe P+BR (dont 51 patients [67%] ayant reçu de l'acalabrutinib au titre du cross over).

L'évaluation du critère primaire détaillé ci-dessus soutenue par le taux de réponse complète évalué en critère secondaire a démontré une efficacité supérieure du traitement par A+BR en première ligne du LCM chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches périphériques.

Concernant les données de sécurité, le profil de sécurité de l'acalabrutinib dans la population de l'étude est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule dans le cadre de son AMM.

L'incidence de la plupart des effets indésirables de grade ≥ 3 dans le groupe A+BR était généralement similaire à celle du groupe P+BR, à l'exception d'un taux plus élevé dans le groupe A+BR de la diminution du nombre de neutrophiles (15,5 % vs 10,1 %), de la diminution du nombre de globules blancs (10,1 % vs 3,7 %), de pneumonie COVID-19 (13,5 % vs 10,4 %), d'éruption maculo-papulaire (7,1 % vs 0,7 %) et de neutropénie fébrile (5,1 % vs 2,4 %). Ces effets indésirables sont comparables avec le profil de sécurité déjà établi pour l'acalabrutinib dans le cadre de son AMM.

Les effets indésirables graves (EIG) survenus pendant le traitement ont été rapportés chez 69,0% des patients dans le groupe A+BR et chez 62,0% dans le groupe P+BR. Les différences d'incidence des EIG survenus

pendant le traitement entre les deux groupes étaient principalement dans la classe de système d'organe (SOC ; System organ class) : infections et infestations (40,4% et 33,0%). Les EIG survenus pendant le traitement les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$ des patients) étaient respectivement la pneumonie à COVID-19 (13,8% et 11,4%), la pneumonie (9,4% et 7,1%), la COVID-19 (8,8% et 6,4%) et la fièvre (5,7% et 5,1%).

Un rapport bénéfice/risque positif du traitement par acalabrutinib en association avec bendamustine et rituximab dans l'indication revendiquée est donc fortement présumé.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament CALQUENCE 100 mg, comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique «CALQUENCE en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de la présente AAP des conditionnements conformes à l'AMM, conditionnés dans un étui, sur lequel sera apposée une étiquette conforme à l'annexe étiquetage et contenant la notice papier validée dans le cadre de cette AAP.

Vincent Gazin
Directeur Adjoint Europe et Innovation