

Décision n° 2025.0071/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 mars 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib), reçue le 18 novembre 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 novembre 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 10 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 23 janvier 2025 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 24 février 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 février 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament CALQUENCE (acalabrutinib), dans l'indication « 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 laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en association avec la BR est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LCM non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le LCM est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». L'incidence en France est estimée à environ 900 nouveaux cas par an. Le LCM est une hémopathie maligne grave caractérisée par de multiples atteintes ganglionnaires, un ou plusieurs organes peuvent être touchés. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie peut être altérée.

La CT a néanmoins estimé que :

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, la Commission considère que les résultats de l'étude de phase III randomisée versus l'association bendamustine-rituximab seule ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par l'association bendamustine-rituximab, par rapport à l'ajout de CALQUENCE (acalabrutinib) dans ce protocole. Malgré une significativité

statistique, la Commission considère que la taille d'effet en matière de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente dans ce contexte de cancer avec un pronostic défavorable. L'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en matière de survie globale ni en matière de qualité de vie. Le profil de tolérance est moins favorable pour les patients traités par acalabrutinib + bendamustine + rituximab, par rapport au traitement par bendamustine + rituximab.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ou de tolérance pour les patients adultes atteints de LCM non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. La quantité d'effet est jugée modeste : des résultats positifs en matière de survie sans progression (SSP), HR stratifié = 0,73 ; IC 95% [0,57 ; 0,94] ($p < 0,0160$) soit une différence du taux SSP entre les deux groupes estimée à 9% après un suivi médian de 49 mois (taux de SSP de 36,8 % dans le bras acalabrutinib + bendamustine + rituximab, versus 45,8 % dans le bras bendamustine + rituximab), une absence de différence statistiquement significative en matière de survie globale, aucune donnée robuste sur la qualité de vie, et un profil de tolérance moins favorable. En effet l'ajout de l'acalabrutinib au traitement par bendamustine + rituximab conduit notamment à une survenue d'effet indésirable graves (EIG) plus fréquente, et un surcroît de l'incidence des arrêts de traitement dus aux EI. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais ne présente pas de résultat clinique étayant la présomption d'un bénéfice pertinent pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il n'est pas attendu de nouvelles données avec un niveau de preuve robuste sur la survie globale. Il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2°, et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « 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 ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 mars 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

acalabrutinib

Calquence 100mg,

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 février 2025

- Lymphome à cellules du manteau (LCM)
- Adulte

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « 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 »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

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

La Commission considère qu'il existe un traitement approprié dans l'indication visée. Elle estime que les résultats de l'étude de phase III randomisée *versus* bendamustine + rituximab ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par bendamustine + rituximab, par rapport à l'ajout de CALQUENCE (acalabrutinib) dans ce protocole: malgré une significativité statistique, la Commission considère que la taille d'effet en matière de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente dans ce contexte de cancer avec un pronostic défavorable. L'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en matière de survie globale ni en matière de qualité de vie. De plus, le profil de tolérance est moins favorable pour les patients traités par acalabrutinib + bendamustine + rituximab, par rapport au traitement par bendamustine + rituximab.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.

CALQUENCE 100 mg (acalabrutinib), comprimés pelliculés dans l'indication considérée, n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ou de tolérance.

- La quantité d'effet est jugée modeste : des résultats positifs en matière de survie sans progression (SSP) : $HR_{\text{stratifié}} = 0,73$; $IC_{95\%} [0,57 ; 0,94]$ ($p < 0,0160$) soit une différence du taux SSP entre les deux groupes estimée à 9 % après un suivi médian de 49 mois (taux de SSP de 36,8 % dans le bras acalabrutinib + bendamustine + rituximab, versus 45,8 % dans le bras bendamustine + rituximab), de plus il est à noter l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la survie globale. Par ailleurs, aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible. et un profil de tolérance moins favorable pour l'ajout de l'acalabrutinib par rapport au traitement par bendamustine + rituximab ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais ne présente pas de résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pertinent pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il n'est pas attendu de nouvelles données avec un niveau de preuve robuste sur la survie globale ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical, insuffisamment couvert, de disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie chez les patients ne pouvant bénéficier d'une autogreffe.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude ECHO	8
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Etude ECHO	15
3.4 Modification du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	22
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	22
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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. ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 21/02/2025) : « 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. »
DCI (code ATC)	Acalabrutinib (L01EL02)
Présentations concernées	CALQUENCE 100 mg, comprimés pelliculés – Plaquette aluminium 60 comprimés (CIP : 34009 302 708 8 2)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	CALQUENCE (acalabrutinib ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce) Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de Calquence en monothérapie ou en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est de 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) [...] Le traitement par Calquence doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : CALQUENCE (acalabrutinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le LCM mais uniquement en rechute selon le libellé suivant « for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy » depuis le 31 octobre 2017. A noter que la Food and Drug Administration a annoncé l'octroi d'une autorisation à l'acalabrutinib (Calquence, AstraZeneca) en association avec la bendamustine et le rituximab pour les adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non traité antérieurement et qui ne sont pas

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	admissibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ¹ .
Autres indications de l'AMM	CALQUENCE (acalabrutinib) est également indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 26 février 2025. • Date d'adoption : 26 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - ELLyE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH) qui résulte de la transformation maligne de lymphocytes de la partie externe du follicule dans les organes lymphoïdes secondaires (zone du manteau du ganglion lymphatique).

Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie ganglionnaire. Il est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1².

Classification et pronostic

Les LCM sont classés en trois sous-groupes principaux selon la mise à jour 2022 de la classification OMS (5e édition)³ qui se distinguent en matière de présentation clinique et de caractéristiques moléculaires

- LCM nodal : il s'agit d'une variante courante avec une évolution agressive de la maladie. Ces patients présentent un réarrangement du gène IGHV non muté, une surexpression de SOX-11, un degré plus élevé d'instabilité génomique (les mutations ATM, CDKN2A, modificateurs de la chromatine sont fréquentes), et d'autres mutations oncogènes et modifications épigénétiques.
- LCM leucémique non nodal : ce sous-groupe est observé chez 10 à 20 % des patients atteints de LCM et se présente généralement avec une lymphocytose et une splénomégalie. Dans la plupart des cas, elle est associée à une évolution indolente de la maladie et un meilleur pronostic.
- LCM in situ : il s'agit d'une forme rare de découverte fortuite dont la colonisation des zones du manteau des follicules lymphoïdes se fait par des cellules B porteuses d'une fusion IG::CCND1 entraînant une surexpression de la cycline D1.

¹ FDA. FDA approves acalabrutinib with bendamustine and rituximab for previously untreated mantle cell lymphoma. Communiqué. Disponible sur : [FDA approves acalabrutinib with bendamustine and rituximab for previously untreated mantle cell lymphoma | FDA](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-acalabrutinib-with-bendamustine-and-rituximab-for-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma)

² Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=52416

³ Rita Alaggio, Catalina Amador, Ioannis Anagnostopoulos, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: Leukemia. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III-IV) de la classification de Ann Arbor, généralement avec un envahissement extra ganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients².

Il existe plusieurs facteurs pronostiques du LCM dont la classification pronostique MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) qui prend en compte 4 critères (âge, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), indice de performance (statut ECOG) et nombre de leucocytes), et permet de classer les patients naïfs de traitement au diagnostic en 3 niveaux de risque (faible/intermédiaire/élevé) corrélés à la survie. Un indice de prolifération de cellules tumorales Ki-67 élevé (généralement > 30 %) est également un facteur de mauvais pronostic.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent être touchés. Une fièvre et une altération de l'état général (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids) peuvent également se présenter⁴.

Selon les associations de patients, ces symptômes affectent de manière importante la qualité de vie des patients qui vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de la récurrence, en particulier ceux dont le lymphome a déjà rechuté. Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut conduire à des formes de dépression.

Épidémiologie

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH⁵ avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes² et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an⁶. Le LCM est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14) (q13;q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des cellules lymphomateuses². L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1).

Prise en charge actuelle

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients. Comme pour les lymphomes de bas grade, certains patients avec une maladie asymptomatique, non volumineuse, un faible taux de Ki-67% et une cyto-

⁴ Ellye. Enquête internationale auprès des patients sur les lymphomes et les LL. Disponible sur : <https://www.ellye.fr/enquete-de-la-lymphoma-coalition>

⁵ Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv62–iv71.

⁶ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

morphologie non agressive n'ont pas besoin d'un traitement systémique immédiat et peuvent justifier d'une simple surveillance (env. 5% des patients). Selon les recommandations de prise en charge^{5,7,8}.

→ En 1ère ligne,

- le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des thérapies d'induction, incluant essentiellement des protocoles associant l'aracytine à forte dose et rituximab au R-CHOP voire maxi-CHOP, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab.
- le traitement des patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une thérapie d'induction moins agressive (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab ou R-Bendamustine. Pour les patients éligibles, ces thérapies peuvent être associées à l'ibrutinib (IMBRUVICA), un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou encore le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur.

A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP) chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de CALQUENCE (acalabrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisée chez les patients ayant un LCM non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

→ **Traitements médicamenteux**

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Le protocole BR (bendamustine + rituximab) ;
- Le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ;
- Le protocole R-BAC (rituximab, bendamustine and cytarabine) ;
- ou le protocole VR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone).

Les recommandations préconisent l'ajout d'un traitement d'entretien par rituximab (hors AMM).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
ONCOVIN (vincristine) EG labo	Lymphomes non hodgkiniens	13/09/2000 (réévaluation)	IMPORTANT	Sans objet
VELCADE (bortézomib) Laboratoire JANSSEN-CILAG	« VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. »	6 janvier 2016	IMPORTANT	ASMR IV dans la stratégie

⁷ Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009. Disponible sur : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20 082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20%20082009(1).pdf)

⁸ NCCN guidelines; B-Cell Lymphomas. Version 3.2024 – August 26, 2024.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, en effet, il persiste un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie chez ces patients ne pouvant bénéficier d'une autogreffe.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CALQUENCE (acalabrutinib) repose sur une étude ECHO (NTC2023-505707-23-00) de phase III, de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, chez 635 patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib + BR *versus* placebo + BR, en termes de survie sans progression (SSP).

Les résultats disponibles sont

- ceux de l'analyse intermédiaire pour le critère de jugement principal (SSP évaluée par un comité de revue indépendant avec une extraction du 15 février 2024 soit après un suivi médian de 49 mois ;
- et une analyse actualisée de la tolérance et de la survie globale à 90 jours post-analyse intermédiaire (analyse actualisée du 12 août 2024).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ECHO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui a comparé l'efficacité de acalabrutinib + BR versus placebo + BR, chez des patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités, en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et de survie globale (SG).

Le protocole de cette étude a été amendé 4 fois.

L'étude a débuté le 8/05/2017 (1er patient inclus) et l'analyse présentée correspond à l'extraction de données du 15/02/2024 pour la première analyse intermédiaire qui a montré des résultats en faveur d'un bénéfice d'acalabrutinib + BR. Elle constitue l'analyse dite principale de l'étude.

Conformément à la méthode d'ajustement de la multiplicité pour les analyses de supériorité du plan d'analyse statistique (Figure 1), le critère de jugement principal ayant atteint son objectif et le taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ayant été non significatif, l'analyse finale prévue pour la SSP, l'analyse intermédiaire et l'analyse finale pour la SG ne seront pas effectuées. Néanmoins deux analyses exploratoires sur la survie globale seront effectuées avec une échéance

d'environ 6 mois et 3 ans à partir du 15 février 2024. Une analyse exploratoire de la survie globale du 12 aout 2024 est fournie dans le présent avis.

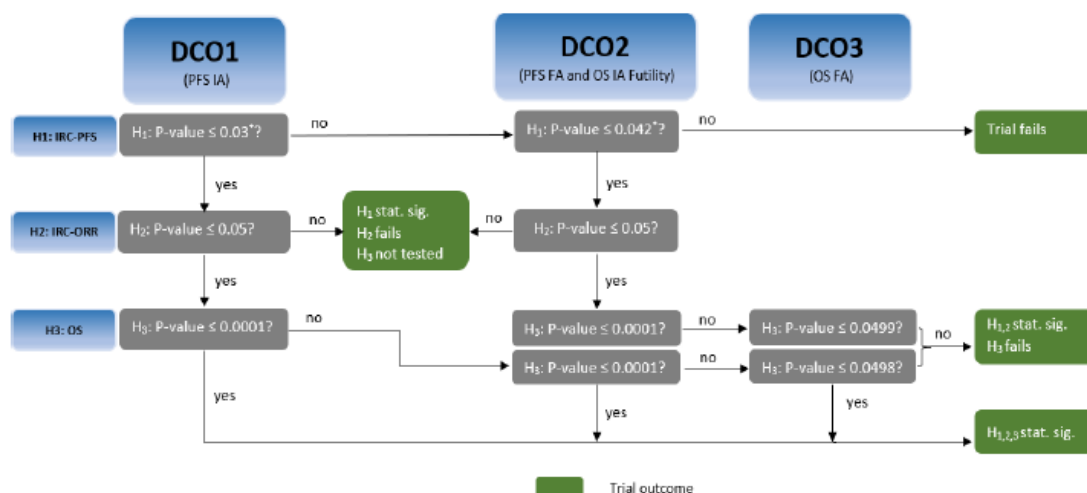


Figure 1 : Diagramme d'ajustement de la multiplicité pour les analyses de supériorité de l'étude ECHO

Cette étude incluait des patients âgés de 65 ans et plus ayant un lymphome à cellules du manteau confirmé histologiquement, avec documentation de la translocation chromosomique t(11;14)(q13;q32) et/ou surexpression de la cycline D1 en association avec d'autres marqueurs pertinents (par exemple, CD5, CD19, CD20, PAX5) pour lequel aucun traitement anticancéreux systémique n'a été reçu auparavant.

Les patients pour lesquels l'objectif de la thérapie était la réduction de la tumeur avant la transplantation de cellules souches ont été exclus de l'étude.

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire significative telle que des arythmies symptomatiques non contrôlées ou non traitées, insuffisance cardiaque congestive ou un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première dose du médicament de l'étude, ou toute maladie cardiaque de classe 3 ou 4 selon la classification fonctionnelle de la NYHA, ou un QTc > 480 ms (calculé à l'aide de la formule de Friderica : $QT/RR^{0,33}$) au dépistage étaient d'exclus de l'étude.

Traitements reçus

Dans l'analyse intermédiaire, un total de 598 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

— Groupe A-BR (299 patients) : acalabrutinib + 6 cycles de BR

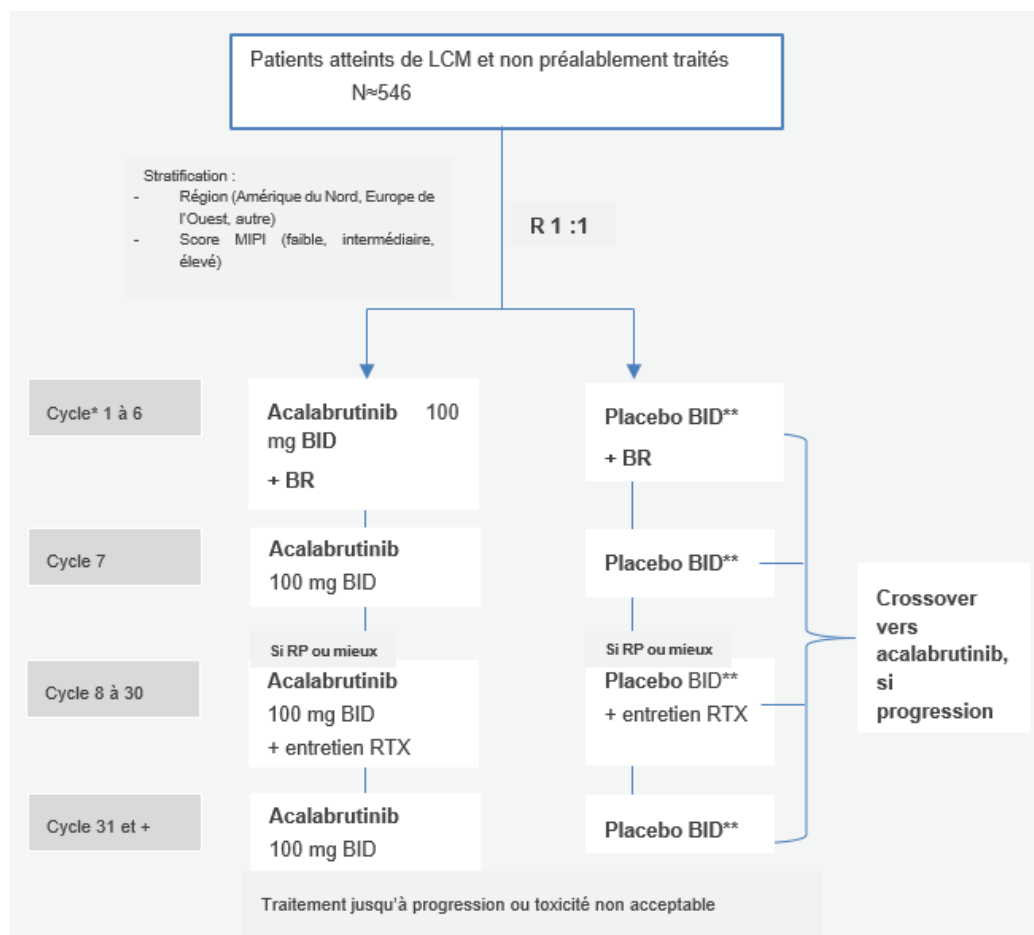
Acalabrutinib est administré à une dose de 100 mg deux fois par jour par voie orale, en association à la bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 2) et au rituximab (375 mg/m² par voie IV le jour 1). Les cycles de traitement sont répétés tous les 28 jours.

— Groupe P-BR (299 patients) : placebo + 6 cycles de BR

Placebo administré deux fois par jour (BID) par voie orale, en association à la bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 2), et au rituximab (375 mg/m² par voie IV le jour 1). Les cycles de traitement sont répétés tous les 28 jours.

Les patients randomisés dans le groupe contrôle (P-BR) dont la progression de la maladie a été confirmée par le comité de revue indépendant pouvaient être éligibles à un *switch* vers acalabrutinib en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Après 6 cycles d'acalabrutinib ou placebo par voie orale 2 fois par jour, en association avec BR, tous les patients recevaient un cycle de monothérapie d'acalabrutinib 100 mg ou de placebo. Les patients ayant obtenu une réponse (RP ou mieux) devaient recevoir un traitement d'entretien par rituximab 375 mg/m² le jour 1 de chaque autre cycle (commençant au cycle pair suivant après l'achèvement des 6 cycles de BR) pour un maximum de 12 doses supplémentaires (jusqu'au cycle 30 au plus tard). Puis, les patients continuaient de recevoir une monothérapie d'acalabrutinib 100 mg ou de placebo jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Chaque cycle a une durée de 28 jours (Figure 2).



*Chaque cycle a une durée de 28 jours

** Les patients du groupe placebo + BR qui présentaient une progression de la maladie étaient éligibles, à tout moment, à recevoir une monothérapie d'acalabrutinib 100 mg jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable (switch).

BID = 2 fois par jour, BR : bendamustine + rituximab, LCM : lymphome à cellule du manteau, RTX = rituximab

Figure 2 : Schéma de l'étude ECHO

Traitements concomitants autorisés :

Les médicaments classiques de support étaient autorisés à la discrétion de l'investigateur (par exemple, antiémétiques, antipyrétiques, antibiotiques, transfusion de produits sanguins).

L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance ou leur administration en réponse à une myélosuppression sévère était également autorisée conformément aux recommandations de l'ASCO (Smith et al. 2015). Pendant la durée de l'étude, un court traitement (par exemple, ≤ 2 semaines) de corticostéroïdes à haute dose (> 20 mg/jour) était autorisé pour la prémédication afin de gérer les réactions liées à la perfusion ou pour gérer d'autres réactions inflammatoires. Les corticostéroïdes pour traiter le LCM sous-jacent n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région géographique (Amérique du Nord versus Europe de l'Ouest versus Autre) et le score MIPI (faible [0-3] versus intermédiaire [4 à 5] versus élevé [6 à 11]).

Population de l'étude

Au total 635 patients (cohorte mondiale), dont 85 de la cohorte chinoise (81 de Chine continentale + 4 de Taïwan) ont été inclus dans l'étude. Cependant, dans l'analyse intermédiaire, seuls 598 (94,2 %) des 635 patients ont été inclus car 37 patients (tous de Chine) ont été exclus parce qu'ils avaient moins de 2 ans de suivi à la date d'extraction des données.

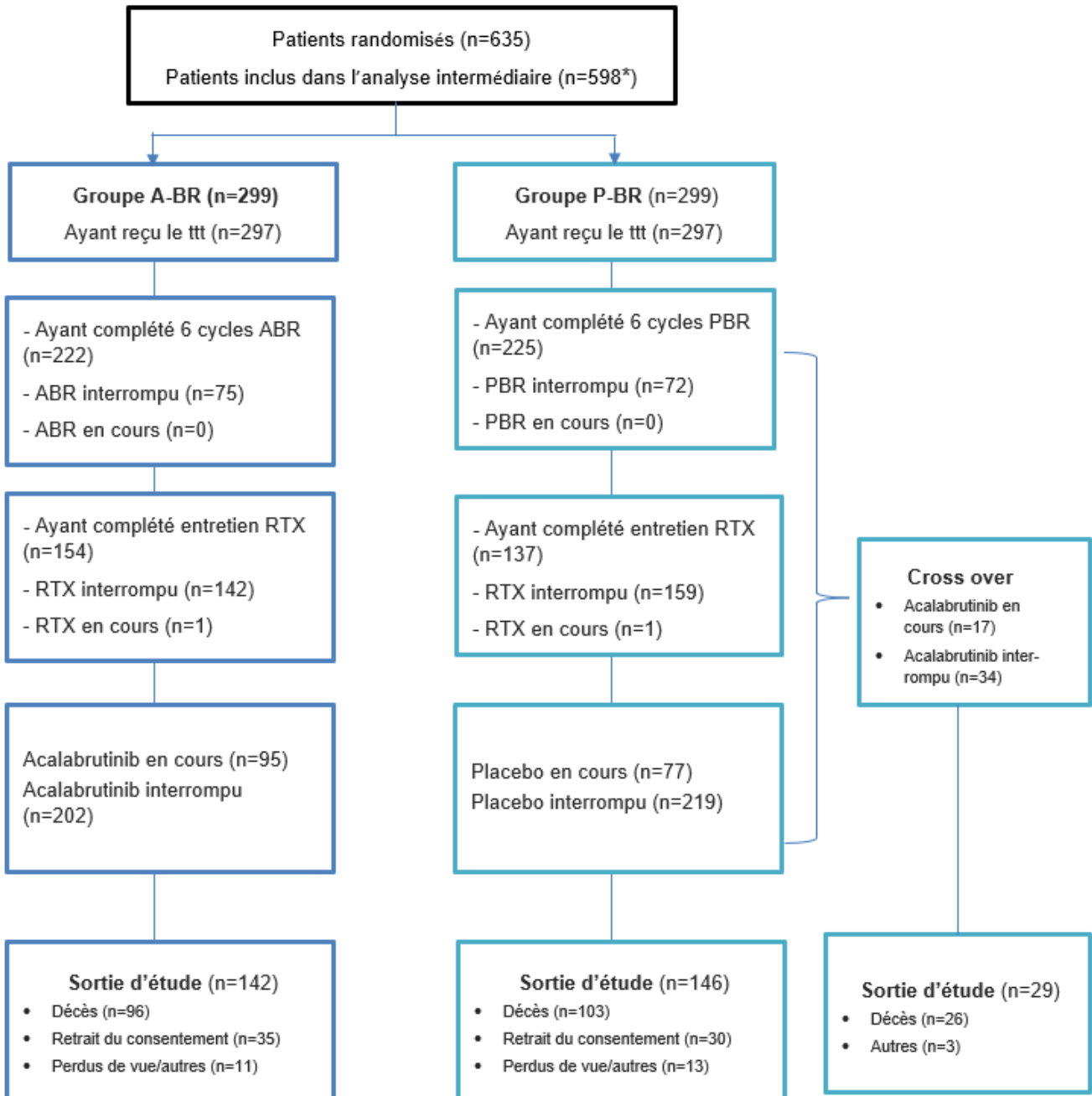


Figure 3 : Disposition des patients (gel de base au 15 février 2024) – population intention de traiter (ITT) (n=598)

ABR = acalabrutinib, bendamustine, rituximab ; PBR = placebo, bendamustine, rituximab, RTX : rituximab, ttt : traitement

* Population ITT : tous les patients randomisés selon le protocole de l'étude ainsi que les patients additionnels chinois qui ont été randomisés au moins 24 mois avant la DCO

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de l'étude ECHO - Population ITT

	Groupe ABR (N = 299)	Groupe PBR (N = 299)
Âge (années)		
Moyenne (ET)	71,6 (4,73)	71,6 (4,60)
Médian	71,0	71,0
Min, Max	65, 85	65, 86
Sexe, n (%)		
Masculin	214 (71,6%)	209 (69,9%)
Féminin	85 (28,4%)	90 (30,1%)
Type de LCM, n (%)		
Type classique	238 (79,6%)	243 (81,3%)
Variante blastoïde	26 (8,7%)	20 (6,7%)
Variante pléomorphe	15 (5,0%)	18 (6,0%)
Autre	0	5 (1,7%)
Inconnu	19 (6,4%)	11 (3,7%)
Non évalué	1 (0,3%)	2 (0,7%)
Masse tumorale		
< 5 cm	187 (62,5%)	186 (62,2%)
≥ 5 cm et < 10 cm	92 (30,8%)	92 (30,8%)
≥ 10 cm	20 (6,7%)	21 (7,0%)
Score MIPI		
Risque faible [0-3]	99 (33,1%)	101 (33,8%)
Risque intermédiaire [4-5]	128 (42,8%)	125 (41,8%)
Risque élevé [6-11]	72 (24,1%)	73 (24,4%)
Stadification d'Ann Arbor pour le lymphome, n (%)		
I	2 (0,7%)	1 (0,3%)
II	15 (5,0%)	11 (3,7%)
III	31 (10,4%)	24 (8,0%)
IV	251 (83,9%)	263 (88,0%)
Ki-67, n (%)		
< 30%	133 (44,5%)	126 (42,1%)
≥ 30%	139 (46,5%)	147 (49,2%)
< 50 %	210 (70,2%)	199 (66,6%)
≥ 50%	62 (20,7%)	74 (24,7%)
Indéterminé	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	156 (52,2%)	140 (46,8%)

1	129 (43,1%)	132 (44,1%)
≥ 2	12 (4,0%)	25 (8,4%)
Manquant	2 (0,7%)	2 (0,7%)

Critères de jugement pour l'analyse intermédiaire

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès, (pour toute cause en l'absence de progression) et selon le premier événement survenu.

Le critère a été évalué dans la population FAS et par un comité de revue indépendant (CRI).

L'analyse intermédiaire de la SSP a été planifiée pour l'étude lorsque 227 événements de SSP évalués par le CRI ont été observés.

Les évaluations de la réponse et de la progression étaient réalisées selon la Classification de Lugano pour le LNH⁹.

Les patients qui sortent ou sont perdus de vue, qui commencent un nouveau traitement anti-LCM, ou qui manquent plus de 2 d'évaluations de réponses consécutives, ou sont encore dans l'étude à la date d'extraction des données mais sans documentation préalable de progression ou de décès étaient censurés¹⁰.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

→ **Le taux de réponse objective (TRO) évalué par le CRI**

L'analyse du TRO prend en compte l'instauration d'un nouveau traitement anti LCM et du *switch* comme suit :

- Instauration d'un nouveau traitement anti LCM : prise en compte de la meilleure réponse globale (RC ou RP) à la dernière évaluation avant l'instauration du nouveau traitement ou avant le *switch* selon le premier événement survenu ;
- *Switch* : les réponses obtenues après le *switch* ne sont pas prises en compte pour la comparaison entre les deux groupes.

→ **et la survie globale (SG)**

La survie globale était définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, que le sujet se retire du traitement randomisé ou qu'il reçoive un autre traitement anti-LCM.

⁹ Bruce D. Cheson et al., « Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification », Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 32, no 27 (20 septembre 2014): 3059-68, <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.

¹⁰ Règles de censures :

- Patients qui sortent de l'étude ou qui sont perdus de vue : si un patient sort de l'étude ou ne peut pas être contacté pour un suivi, ses données seront censurées à la dernière date connue où il était dans l'étude ou a été contacté.
- Début d'un nouveau traitement anti-LCM : si un patient commence un nouveau traitement pour le LCM après le traitement initial de l'étude, ses données seront censurées à la date de début du nouveau traitement.
- Patient qui manque 2 ou plus d'évaluations de réponse consécutives : si un patient manque deux évaluations consécutives ou plus pour évaluer sa réponse au traitement, ses données seront censurées à la date de la dernière évaluation
- Pas de documentation de progression ou de décès : si un patient est encore dans l'étude et qu'il n'y a pas de documentation préalable de progression de la maladie (PD) ou de décès, ses données seront censurées à DCO.

En l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Acalabrutinib en association à la bendamustine et au rituximab (A-BR) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (P-BR) en termes de survie sans progression dans la population ITT ($HR_{stratifié} = 0,73$; IC 95% [0,57 ; 0,94] ; $p < 0,016$ (valeur seuil de l'analyse intermédiaire est de $p = 0,030$) soit une différence du taux SSP entre les deux groupes est estimée à 9 %.

Après un suivi médian de 49 mois environ, et l'observation de 247 événements (contre 228 attendus) la médiane de la survie sans progression (évaluée en aveugle par un CRI a été de 66,4 mois (55,1 – NE mois) dans le groupe A-BR versus 49,6 mois (36,0 – 64,1 mois) dans le groupe P-BR. A 49 mois, la différence du taux de SSP entre les deux groupes est estimée à 9 %. A noter que les décès (sans progression objectivée) sont plus nombreux dans le groupe A-BR vs P-BR, représentant respectivement 48 % (53/110 événements) versus 28 % (38/137 événements).

Tableau 3 : Etude ECHO : résultats sur la survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) au 15 février 2024 (analyse principale), population FAS

Population ITT	Groupe A-BR (N = 299)	Groupe P-BR (N = 299)
Evénements de SSP, n (%)	110 (36,8%)	137 (45,8%)
Caractéristiques des événements de SSP survenus :		
Progression	57 (19,1%)	99 (33,1%)
Décès	53 (17,7%)	38 (12,7%)
Censurés, n (%)	189 (63,2%)	162 (54,2%)
A la DCO	126 (42,1%)	99 (33,1%)
Patients ayant manqué ≥ 2 évaluations consécutives	19 (6,4%)	14 (4,7%)
Instauration d'une nouvelle ligne de traitement anti LCM	8 (2,7%)	14 (4,7%)
Perdus de vue, sortie de l'étude ou switch	23 (7,7%)	24 (8,0%)
Absence d'évaluation de la réponse post-randomisation	13 (4,3%)	11 (3,7%)
HRstratifié [IC 95%]	0,73 [0,57- 0,94]	
p (bilatéral)	0,0160	
Médiane de survie sans progression, mois (IC 95%)	66,4 mois (55,1 - NE)	49,6 mois (36,0 – 64,1)
Taux de survie sans progression (Kaplan Meier), %, (IC 95%)		
à 24 mois	76,7 (71,1 ; 81,3)	66,2 (60,1 ; 71,6)
à 36 mois	64,5 (58,1 ; 70,2)	56,1 (49,7 ; 62,0)
à 48 mois	59,5 (52,8 ; 65,5)	50,4 (43,8 ; 56,6)

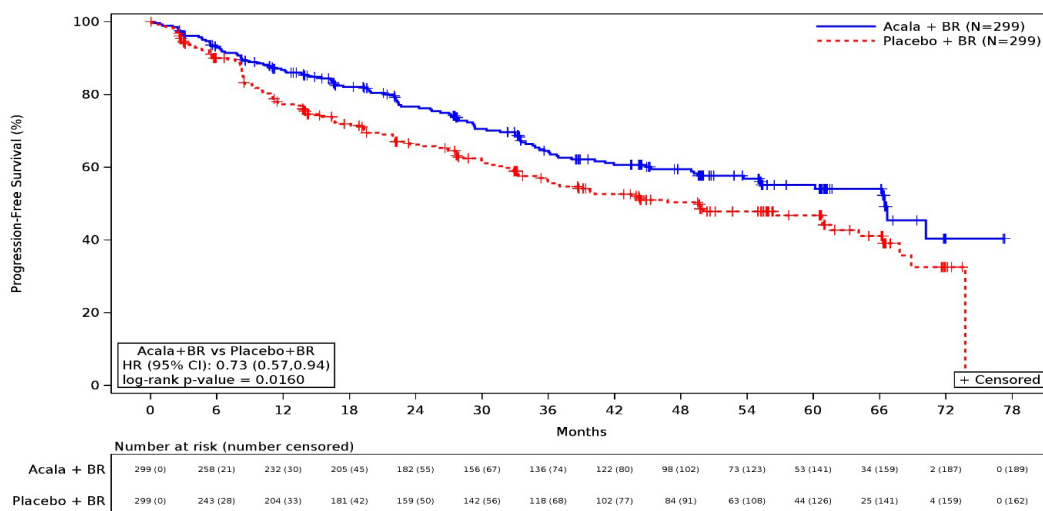


Figure 4 : Etude ECHO : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) au 15 février 2024 (analyse principale), population ITT

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque *alpha*

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le taux de réponse objective qui a été respectivement de 91,0 % dans le groupe A-BR versus 88,0 % dans le groupe P-BR ($p=0,22 > 0,05$).

L'absence de démonstration d'une différence en termes de TRO pour la comparaison du groupe entre l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab par rapport au groupe placebo en association avec la bendamustine et le rituximab ayant interrompu l'analyse hiérarchique, le critère suivant de survie globale est donc rapporté à visée uniquement descriptive.

Survie globale (analyse actualisée du 12 août 2024) – données descriptives

A la date du 12 août 2024, la médiane de la SG n'avait été atteinte pour aucun des deux groupes de traitement. Au total, 105 patients (soit 35,1 %) étaient décédés dans le groupe A-BR versus 113 patients (soit 37,8 %) dans le groupe P-BR.

A noter qu'à cette date, un traitement ultérieur avait été administré pour 30 (10,0 %) patients du groupe A-BR et 90 (30,1 %) patients du groupe P-BR, 57 (63,3 %) d'entre eux ayant *switché* vers l'acalabrutinib. Parmi ces patients, 43,3 % (13/30 patients) des patients du groupe A-BR et 86,7 % (78/90 patients) des patients du groupe P-BR ont reçu un BTKi.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ECHO dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : FACT, EQ-5D-5L et QLQ-30. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ECHO

Population d'analyse

Les données de tolérance de l'étude ECHO présentées dans cet avis sont celles issues de :

- l'analyse intermédiaire (gel de base au 15 février 2024)
- et de l'analyse de tolérance avec 6 mois du suivi supplémentaire (gel de base au 12 août 2024).

La population d'analyse de tolérance correspond aux patients ayant reçu les traitements (594 patients).

La durée médiane d'exposition à l'acalabrutinib a été de 28,6 mois et de 24,6 mois au placebo. L'exposition médiane au rituximab était de 27,5 mois pour les patients du groupe A-BR et de 23,9 mois dans le groupe P-BR. La durée médiane d'exposition à la bendamustine était identique dans les deux groupes (5,6 mois).

Résultats de tolérance

Tableau 4 : Résumé des EI de l'étude ECHO - population de tolérance (gel base du 12 août 2024)

Population de tolérance	Groupe A-BR (N = 297)	Groupe P-BR (N = 297)
Événements indésirables (EI), tous grades, n (%)		
Tous grades	296 (99,7)	294 (99,0)
Grade ≥ 3	264 (88,9)	262 (88,2)
Grade 5	37 (12,5)	30 (10,1)
EI graves	205 (69,0)	186 (62,6)
EI entraînant l'arrêt du médicament d'étude, n (%)		
Tous médicaments de l'étude	151 (50,8)	105 (35,4)
Acalabrutinib ou Placebo	128 (43,1)	92 (31,0)
Bendamustine	46 (15,5)	35 (11,8)
Rituximab	60 (20,2)	60 (20,2)

Les événements indésirables les plus fréquents

Lors de l'analyse intermédiaire (gel de base du 15 février 2024), les types d'EI les plus fréquemment ($\geq 20\%$) rapportés ont été les infections et infestations 78,1 % des patients dans le groupe A-BR et 71,0 % dans le groupe P-BR, les troubles gastro-intestinaux (75,1 % et 71,1 %), les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (64,0 % et 47,1 %), réactions liées à l'administration (61,6 % et 58,9 %), troubles du système sanguin et lymphatique (58,9 % et 57,2 %), troubles du système nerveux (51,9 % et 41,8 %), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (50,5 % et 41,8 %), troubles du métabolisme et de la nutrition (49,8 % et 44,1%), troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (48,8% et 39,4%), blessures, empoisonnements et complications procédurales (40,7 % et 39,7 %), troubles vasculaires (32,3 % et 31,0 %), troubles cardiaques (23,9 % et 18,5 %), néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes) (21,5 % et 15,8 %), troubles oculaires (21,2 % et 15,8 %).

Les EI rapportés avec une incidence plus élevée ($\geq 5\%$ de différence) dans le groupe A-BR par rapport au groupe P-BR ont été les suivants : nausées (42,8 % contre 37,7 %), diarrhée (37,4 % contre 27,9 %), COVID-19 (30,6 % contre 20,9 %), maux de tête (30,3 % contre 14,1 %), fatigue (29,3 % contre 24,2 %), toux (26,9 % contre 20,2 %), vomissements (25,6 % contre 13,8 %), douleurs dorsales (16,2 % contre 9,4 %), éruptions maculo-papuleuses (15,8 % contre 6,4 %) et contusions (11,1 % contre 5,4 %). Les réactions liées à la perfusion avaient une incidence plus faible dans le groupe A-BR (14,5 % contre 21,9 %).

Les EI de grade ≥ 3

Tableau 5 : Résumé des EI de grade ≥3 de l'étude ECHO - population de tolérance (gel base du 12 aout 2024)

Population de tolérance	Groupe A-BR (N = 297)	Groupe P-BR (N = 297)
	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Patients avec au moins un EI de grade ≥ 3	264 (88,9%)	262 (88,2%)
Neutropénie	107 (36,0)	110 (37,0%)
Neutrophiles diminués	46 (15,5%)	30 (10,1%)
Pneumonie à COVID-19	40 (13,5%)	31 (10,4%)
Globules blancs diminués	30 (10,1%)	11 (3,7%)
Anémie	29 (9,8%)	30 (10,1%)
Pneumonie	28 (9,4)	19 (6,4%)
COVID-19	26 (8,8%)	22 (7,4%)
Rash maculopapuleux	21 (7,1%)	2 (0,7%)
Numération de lymphocytes diminuée	19 (6,4%)	29 (9,8%)
Thrombopénie	18 (6,1%)	16 (5,4%)
Leucopénie	17 (5,7%)	18 (6,1%)
Neutropénie fébrile	16 (5,4%)	7 (2,4%)
Hypertension	16 (5,4%)	25 (8,4%)
Lymphopénie	8 (2,7%)	16 (5,4%)

Les événements indésirables graves (EIG)

Les EIG ont été rapportés chez 69,0 % des patients dans le groupe A-BR et chez 62,6 % dans le groupe P-BR. Les EIG les plus fréquemment observés (≥ 5% des patients) étaient respectivement la pneumonie à COVID-19 (13,8 % et 11,4 %), la pneumonie (10,1 % et 7,1 %), la COVID-19 (8,8 % et 6,7 %) et la fièvre (5,7 % et 5,1 %).

On note que des EIG de type : troubles cardiaques (8,1 % et 7,1 %), troubles du système sanguin et lymphatique (7,7 % et 5,7 %), troubles généraux et conditions au site d'administration (7,7 % et 6,1 %) avaient des fréquences de survenue > 5 % mais similaires entre les 2 groupes.

Les EI d'intérêt

Tableau 6 : Résumé des EI d'intérêt de l'étude ECHO - population de tolérance (gel base du 12 aout 2024)

Population de tolérance	Groupe A-BR (N = 297)	Groupe P-BR (N = 297)
	EI d'intérêt (n (%))	EI d'intérêt (n (%))
Evénements cardiaques	71 (23,9)	56 (18,9)
Fibrillations auriculaires	20 (6,7)	14 (4,7)
Tachyarythmies Ventriculaires	7 (2,4)	9 (3,0)

Cytopénies		
Anémies	74 (24,9)	62 (20,9)
Leucopénies	177 (59,6)	182 (61,3)
Thrombopénies	68 (22,9)	61 (20,5)
Hémorragies	85 (28,6)	52 (17,5)
Hépatotoxicité	42 (14,1)	38 (12,8)
Hypertension	37 (12,5)	48 (16,2)
Infections	232 (78,1)	214 (72,1)
Pneumopathie interstitielle/pneumonie	10 (3,4)	10 (3,4)
Seconde tumeur maligne	54 (18,2)	45 (15,2)
Seconde tumeur maligne primaire, à l'exception des tumeurs cutanées non mélaniques	29 (9,8)	34 (11,4)
Syndrome de lyse tumoral	4 (1,3)	6 (2,0)

Les décès (population ITT)

Lors de l'analyse intermédiaire (gel de base du 15 février 2024), 97 patients (32,4 %) du groupe A-BR étaient décédés *versus* 106 patients (35,5 %) dans le groupe P-BR.

Les causes des décès ont été :

- la Covid-19 pour 28 patients (9,4 %) dans le groupe A-BR et 20 (6,7 %) dans le groupe P-BR ;
- la progression de la maladie pour 30 patients (10,0 %) dans le groupe A-BR et 43 patients (14,4%) dans le groupe P-BR ;
- et la survenue d'EI pour 46 patients (15,4 %) dans le groupe A-BR et 41 patients (13,7 %) dans le groupe P-BR.

Lors de l'analyse actualisée (gel de base du 12 août 2024), il y a eu 8 décès supplémentaires dans le groupe A-BR et 7 décès supplémentaires dans le groupe P-BR.

Données issues du PGR/PSUR

Le plan de gestion de risques (PGR) européen (version 5) liste les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes associées à l'utilisation d'acalabrutinib.

Tableau 7 : Risques et informations manquantes suivis dans le cadre du PGR

Catégorie du risque	EU-PGR approuvé (Version 5)
Risques importants identifiés	Hémorragie associée ou non à une thrombopénie Infections graves associées ou non à une neutropénie Cancer secondaire Fibrillation/flutter auriculaire
Risques potentiels identifiés	Evènements cérébrovasculaires Hépatotoxicité
Information manquante	Tolérance à long terme Utilisation chez les patients avec une altération cardiaque modérée à sévère

3.4 Modification du parcours de soins

Il s'agit d'un traitement administré *per os* en ajout d'un protocole à base de bendamustine et rituximab.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Aucune autre étude n'est prévue dans le LCM.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphoïde chronique.

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce de CALQUENCE (acalabrutinib) en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) dans 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 » repose sur une étude de phase III (étude ECHO), de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, chez 598 patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib + BR versus placebo + BR, en termes de survie sans progression (SSP).

Les résultats d'efficacité sont issus de l'analyse intermédiaire ayant inclus 598 patients, le critère de jugement principal ayant atteint son objectif, cette analyse est devenue l'analyse principale.

A la date du gel de base du 15 février 2024, l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab (ABR) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (PBR) en termes de survie sans progression dans la population FAS ($HR_{\text{stratifié}} = 0,73$; IC 95% [0,57 ; 0,94] ; $p < 0,016$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab et le placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (PBR) sur le taux de réponse objective, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

→ Validité interne

- La pertinence du critère de jugement principal est jugée discutable ; en effet dans cette population de patients atteints de LCM, les critères de jugement tels que la survie globale et la qualité de vie sont les plus pertinents ;
- Concernant le critère de jugement principal (survie sans progression) :
 - le choix des règles de censure¹⁰ pour la survie sans progression est questionnable du fait que ces dernières intègrent des censures informatives : les patients recevant un autre traitement anti-LCM ou qui ont *switché* sont considérés comme censurés, or ces modifications de traitement se font généralement à la suite d'une progression de la maladie qui est l'un des événements du critère étudié ; ne pouvant exclure un biais dans l'estimation de l'effet du traitement sur ce critère de jugement ;

- l'absence des incidences cumulées de chaque évènement du critère (progression et survie globale), d'autant plus que la mortalité sans progression est numériquement plus faible dans le groupe intervention (A-BR) ;
- l'allure de la courbe de la SSP (Figure 4) semble compromettre la validité de l'hypothèse des risques proportionnels, ce qui limite l'interprétation du HR estimé à partir d'un modèle de Cox ;
- au regard des données cliniques disponibles, issues d'une étude de phase III versus Placebo en association à la bendamustine et au rituximab :
 - à 49 mois, la différence du taux SSP entre les deux groupes est estimée à 9 % ;
 - des limites méthodologiques concernant le critère du jugement principal (remise en question de la validité de l'hypothèse des risques proportionnels et du choix des règles de censure) ;
 - mais sans bénéfice démontré sur la survie globale, ni sur le taux de réponse globale ;

la quantité d'effet est jugée modeste ;

- le groupe contrôle (placebo en association avec la bendamustine et le rituximab) est jugé pertinent au regard de la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie ;
- absence de donnée comparative *versus* les autres comparateurs cliniquement pertinents ;
- compte tenu que :
 - le profil de tolérance de l'acalabrutinib est connu et marqué par des hémorragies associées ou non à une thrombopénie, des infections graves associées ou non à une neutropénie, des cancers secondaires et des fibrillations auriculaires ;
 - des modalités d'administration de l'acalabrutinib qui est un traitement qui peut être administré à long terme (jusqu'à progression de la maladie) pouvant entraîner une toxicité cumulative ;
 - du surcroît de toxicité avec la survenue d'EIG chez 69,0 % des patients du groupe A-BR *versus* 62,6 % dans le groupe P-BR, d'événements cardiaques chez 23,9 % *versus* 18,9 %, d'hémorragies chez 28,6 % *versus* 17,5 % et d'infections chez 78,1 % *versus* 72,1 % respectivement ;
 - du surcroît de l'incidence des arrêts de traitement avec acalabrutinib dus aux EI par rapport au placebo avec 43,1 % d'arrêts dans le groupe A-BR *versus* 31,0 % dans le groupe P-BR ;
 - de plus, le schéma de l'étude qui autorise un *switch* de traitement ne permet pas d'estimer finement les conséquences en termes de tolérance de l'ajout de l'acalabrutinib au protocole bendamustine + rituximab ;

le profil de tolérance est moins favorable que celui par bendamustine + rituximab.

➔ Validité externe et transposabilité

La transposabilité de la population incluse dans l'étude à l'indication concernée est discutable compte tenu du fait que :

- les patients inclus ont un score pronostique (index pronostique du lymphome à cellules du manteau) qui apparaît plus favorable que celui des patients rencontrés en pratique courante avec un score faible et intermédiaire pour environ 76 % des patients de l'étude et un score ECOG 0-1 de 93,8 % (avis d'expert) ;

- les patients ayant une maladie cardiovasculaire jugée significative étaient exclus de l'étude.

Il convient de noter qu'un autre inhibiteur de BTK (ibrutinib) en association à la bendamustine et au rituximab ayant fait l'objet d'une mise sur le marché accélérée aux USA chez les patients ayant une LCM ayant reçu une ligne antérieure n'a finalement pas obtenu d'AMM faisant suite aux résultats d'une étude confirmatoire de phase III (étude SHINE)¹¹. Cette étude incluait des patients ayant un LCM en 1^{ère} ligne et présentait des résultats semblables à ceux de l'étude ECHO : la médiane de la survie sans progression a été de 80,6 mois (IC à 95 %, 61,9 - non évaluable) dans le groupe ibrutinib+BR versus 52,9 mois (IC à 95 %, 43,7-71,0) dans le groupe placebo+BR (HR = 0,75 ; IC95 % : [0,59-0,96] ; p = 0,01). La survie globale était similaire dans les deux groupes de traitement (HR = 1,07 ; IC95 % : [0,81-1,40])¹². De plus, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM dans cette même indication et a informé le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de sa décision¹³. Par ailleurs, au moment du retrait, l'avis de l'Agence était que les bénéfices d'Imbruvica dans le traitement des patients atteints de LCM non traités précédemment et qui ne sont pas éligibles pour une ASCT ne l'emportaient pas sur les risques¹⁴.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites de transposabilité, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie est difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles chez les patients atteints de LCM non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. En conséquence, CALQUENCE (acalabrutinib) en association à la bendamustine et au rituximab apporte une réponse seulement partielle au besoin médical insuffisamment couvert et n'est donc pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge.

¹¹ Johnson&Johnson. Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications. Communiqué de presse. Disponible sur : [Update on IMBRUVICA® \(ibrutinib\) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications](#)

¹² Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. SHINE Investigators. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa2201817. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657079.

¹³ Johnson&Johnson Janssen Withdraws Application in European Union Seeking Approval of IMBRUVICA (ibrutinib) for the Treatment of Patients with Untreated Mantle Cell Lymphoma. Communiqué de presse : <https://innovativemedicine.inj.com/janssen-withdraws-application-european-union-seeking-approval-imbruvica-ibrutinib-treatment-patients>

¹⁴ EMA. Withdrawal of application to change the marketing authorisation for Imbruvica (ibrutinib). 27 janvier 2023.EMA/933469/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-imbruvica-ibrutinib_en.pdf

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de CALQUENCE (acalabrutinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». L'incidence en France estimée à environ 900 nouveaux cas par an. Le LCM est une hémopathie maligne grave caractérisée par de multiples atteintes ganglionnaires, d'un ou plusieurs organes et la moelle osseuse peuvent être touchés. Selon les associations de patients, ces symptômes affectent de manière importante la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

La Commission considère qu'il existe désormais un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents tels que :

- Le protocole BR (bendamustine + rituximab)
- Le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone)
- Le protocole R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine) ;
- ou le protocole VR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone),

et que compte tenues des résultats de l'étude clinique ECHO :

- malgré les résultats positifs en matière de survie sans progression : HRstratifié = 0,73 ; IC 95% [0,57 ; 0,94] ($p < 0,0160$) soit une différence du taux SSP entre les deux groupes estimée à 9 % après un suivi médian de 49 mois, il est à noter par ailleurs :
- l'absence d'efficacité démontrée en termes de survie globale et sur la qualité de vie qui auraient permis de répondre au besoin insuffisant couvert identifié chez les patients ayant un LCM non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- un profil de tolérance est moins favorable par rapport au traitement par bendamustine + rituximab ;

la Commission estime que les résultats de l'étude de phase III randomisée versus bendamustine + rituximab ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par bendamustine + rituximab, par rapport à l'ajout de CALQUENCE (acalabrutinib) dans ce protocole.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque qu'il existe un traitement approprié.

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

CALQUENCE (acalabrutinib) n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ou de tolérance.
- La quantité d'effet est jugée modeste : des résultats positifs en matière de survie sans progression (SSP) : $HR_{\text{stratifié}} = 0,73$; $IC_{95\%} [0,57 ; 0,94]$ ($p < 0,0160$) soit une différence du taux SSP entre les deux groupes estimée à 9 % après un suivi médian de 49 mois (taux de SSP de 36,8 % dans le bras acalabrutinib + bendamustine + rituximab, versus 45,8 % dans le bras bendamustine + rituximab), de plus il est à noter l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la survie globale. Par ailleurs, aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible,
- et un profil de tolérance moins favorable pour l'ajout de l'acalabrutinib par rapport au traitement par bendamustine + rituximab ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais ne présente pas de résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pertinent pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il n'est pas attendu de nouvelles données avec un niveau de preuve robuste sur la survie globale ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical, insuffisamment couvert, de disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie chez les patients ne pouvant bénéficier d'une autogreffe.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de CALQUENCE 100 mg (acalabrutinib), comprimés pelliculés dans l'indication « CALQUENCE (acalabrutinib) 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 ».

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.