



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

acalabrutinib
CALQUENCE 100 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement de 1^{ère} ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab uniquement :
 - chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 lorsqu'ils sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
 - et chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),
- le traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC, en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques en particulier :

- en 1^{ère} ligne, en association à l'obinutuzumab et en monothérapie, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine
- en 2^{ème} ligne, en monothérapie, chez les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53.

► Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Traitement de 1ère ligne de la LLC

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

- En présence d'une mutation TP53 ou d'une délétion 17p, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.
- En l'absence de mutation TP53 ou de délétion 17p, chez les patients sans comorbidités significatives, la stratégie thérapeutique doit être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient¹. Chez les patients ayant un statut IGVH muté, les 2 options thérapeutiques sont l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) ou l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.

En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention. Pour rappel, la monothérapie par IMBRUVICA (ibrutinib) n'est pas remboursée en 1^{ère} ligne de traitement des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion 17p.²

Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole FCR, les options sont : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR), VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN) ou IMBRUVICA en monothérapie³.

Après échec d'une première ligne de traitement

Chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation TP53 ou del(17p) (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques : IMBRUVICA (ibrutinib), ZYDELIG (idelalisib) + MABTHERA (rituximab), VENCLYXTO (venetoclax) + MABTHERA (rituximab), et VENCLYXTO (venetoclax).

Place du médicament

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC

Au regard des données disponibles de l'étude ELEVATE-TN ayant comparé acalabrutinib en monothérapie et acalabrutinib + obinutuzumab versus l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-Clb) en termes de survie sans progression, chez des patients non éligibles au protocole F-CR, CALQUENCE (acalabrutinib), en **monothérapie** ou en **association à l'obinutuzumab**, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC :

- chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
- ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de la monothérapie par acalabrutinib (en continu) à l'association acalabrutinib (en continu) + obinutuzumab (6 cycles) dans cette étude, le choix entre ces 2 schémas est laissé à l'appréciation du prescripteur, en concertation avec les patients. La Commission souligne que l'acalabrutinib en association à l'obinutuzumab présente un profil de toxicité plus marqué que la monothérapie avec un excès d'événements indésirables de grade 3 et plus (70,2% pour l'association, 49,7% pour la monothérapie versus 69,8% pour le groupe contrôle). Il est également rappelé que la monothérapie par acalabrutinib permet un traitement uniquement par voie orale.

La place dans la stratégie thérapeutique de l'acalabrutinib, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, par rapport à l'ibrutinib en monothérapie n'est pas connue en l'absence de donnée comparative directe, alors qu'elle est attendue, en particulier chez les patients avec mutation.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 03/02/2021

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 08/02/2017

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 08/02/2017

Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53, la place de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab n'est pas établie faute de donnée.

En 2^{ème} ligne de traitement et plus

Au regard des données disponibles de l'étude ASCEND ayant comparé l'acalabrutinib en monothérapie à l'association rituximab + bendamustine ou rituximab + idelalisib en termes de survie sans progression, CALQUENCE (acalabrutinib) en **monothérapie** est un traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC sans délétion 17p ou mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de la monothérapie par acalabrutinib à la monothérapie par ibrutinib en 2^{ème} ligne de traitement des patients ayant une LLC avec mutation TP53 ou délétion (del)17p alors que cette comparaison était attendue dans la mesure où l'ibrutinib est disponible et validé dans cette population depuis 2015, la place de CALQUENCE (acalabrutinib) n'est pas établie. A noter qu'une étude est en cours versus ibrutinib, dans cette population de patients à haut risque, qui permettra le cas échéant de positionner le médicament dans cette population

Le choix du traitement de 2^{ème} ligne et plus, entre acalabrutinib et les médicaments disponibles (en monothérapie ou en association), doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et du profil de tolérance de chacune des modalités.

Quelle que soit la ligne de traitement, l'amélioration du profil de tolérance cardiovasculaire de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib n'est aujourd'hui étayée par aucune donnée clinique robuste.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>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.</p> <p>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.⁴</p>
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement de 1^{ère} ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53), <p>et dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC, en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.</p> <p>INSUFFISANT dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 au regard des alternatives</p> <p>ET dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC, en monothérapie, chez les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53 au regard des alternatives (notamment ibrutinib).</p>
ASMR	<p><u>Chez les patients non précédemment traités (1^{ère} ligne de traitement), inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients avec délétion 17p ou mutation TP53</u></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la démonstration d'une supériorité de l'association acalabrutinib et obinutuzumab (AO) versus chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) (HR = 0,10 ; IC95%, [0,06-0,17], p < 0,0001), ainsi que de l'acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b (HR = 0,20 ; IC95%, [0,13-0,30], p < 0.0001), sur la survie sans progression (critère de jugement principal ou secondaire hiérarchisé) chez des patients avec une LLC non prétraitée (9,2% avec délétion 17p et 11,4% avec mutation TP53), avec une médiane de survie sans progression non atteinte avec l'association AO et l'acalabrutinib en monothérapie, et de 22,6 mois dans le groupe O-C1b ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> de l'absence de comparaison à l'ibrutinib, comparateur jugé cliniquement plus pertinent que l'association chlorambucil + obinutuzumab au regard de la pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, en particulier chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont, de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire)

⁴ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « CALQUENCE est indiqué :

- en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :
 - Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose,
 - Soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur », la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

- du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib,

la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.

Chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne et plus) et ne présentant pas de délétion 17p ou mutation TP53

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'acalabrutinib en monothérapie versus idelalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab (laissé au choix de l'investigateur), sur la survie sans progression (HR=0,31 ; IC95 % [0,20 ; 0,49] ; p<0,0001)
- avec une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe acalabrutinib et de 16,5 mois dans le groupe contrôle ;

mais au regard de :

- l'absence de comparaison à l'ibrutinib, jugé cliniquement plus pertinent que les comparateurs de l'étude ASCEND au regard de la pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique,
- de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont
- de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire)
- du besoin médical partiellement couvert en 2^{ème} ligne et plus de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib.

la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, en 2^{ème} ligne et plus de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de mutation délétion 17p ni de mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.

ISP

CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités (1^{ère} ligne de traitement) et en monothérapie chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur (en 2^{ème} ligne et plus de traitement) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique

Au regard des données disponibles de l'étude ELEVATE-TN ayant comparé acalabrutinib en monothérapie et acalabrutinib + obinutuzumab versus l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-C1b) en termes de survie sans progression, chez des patients non éligibles au protocole F-CR, CALQUENCE (acalabrutinib), en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC :

- chez les patients ne présentant pas de délétion (del)17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
- ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de la monothérapie par acalabrutinib (en continu) à l'association acalabrutinib (en continu) + obinutuzumab (6 cycles) dans cette étude, le choix entre ces 2 schémas est laissé à l'appréciation du prescripteur, en concertation avec les patients. La Commission souligne que l'acalabrutinib en association à l'obinutuzumab présente un profil de toxicité plus marqué que la monothérapie avec un excès d'événements indésirables de grade 3 et plus (70,2% pour l'association, 49,7% pour la monothérapie versus 69,8% pour le groupe contrôle). Il est également rappelé que la monothérapie par acalabrutinib permet un traitement uniquement par voie orale.

La place dans la stratégie thérapeutique de l'acalabrutinib, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, par rapport à l'ibrutinib en monothérapie n'est pas connue en l'absence de donnée comparative directe, alors qu'elle est attendue, en particulier chez les patients avec mutation.

Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53, la place de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab n'est pas établie faute de donnée.

Au regard des données disponibles de l'étude ASCEND ayant comparé l'acalabrutinib en monothérapie à l'association rituximab + bendamustine ou rituximab + idelalisib en termes de survie sans progression, CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est un traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC sans délétion 17p ou mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de la monothérapie par acalabrutinib à la monothérapie par ibrutinib en 2^{ème} ligne de traitement des patients ayant une LLC avec mutation TP53 ou délétion 17p alors que cette comparaison était attendue dans la mesure où l'ibrutinib est disponible et validé dans cette population depuis 2015, la place de CALQUENCE (acalabrutinib) n'est pas établie. A noter qu'une étude est en cours versus ibrutinib, dans cette population de patients à haut risque, qui permettra le cas échéant de positionner le médicament dans cette population

Le choix du traitement de 2^{ème} ligne et plus, entre acalabrutinib et les médicaments disponibles (en monothérapie ou en association), doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et du profil de tolérance de chacune des modalités.

Quelle que soit la ligne de traitement, l'amélioration du profil de tolérance cardiovasculaire de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib n'est aujourd'hui étayée par aucune donnée clinique robuste.

Population cible

La population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) dans l'ensemble de ces indications est estimée à environ 2 550 nouveaux patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de CALQUENCE (acalabrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

« CALQUENCE est indiqué :

- en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :
 - Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose,
 - Soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur »

A noter que chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM à savoir :

- Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose
- Soit chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM (octroyée le 05 novembre 2020).

CALQUENCE (acalabrutinib) est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une protéine impliquée dans la voie de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et de certains récepteurs de cytokines.

La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant le lymphome à cellules du manteau (LCM) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

A ce jour, l'obinutuzumab (GAZYVARO) en monothérapie n'a pas d'AMM en première ligne de traitement dans la LLC et son RCP n'a pas été actualisé pour intégrer l'indication en association à CALQUENCE (acalabrutinib).

Le 9 juillet 2020, l'ANSM a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib.

Cette ATUc a pris fin le 24 novembre 2020 (Cf. paragraphe 7.4 Données d'utilisation).

02 INDICATIONS

« 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. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de l'obinutuzumab pour les informations relatives à la posologie recommandée de ce médicament.

L'intervalle entre deux prises est d'environ 12 heures.

Le traitement par CALQUENCE doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. »

04 BESOIN MEDICAL

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne, caractérisée par la prolifération et l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires, de lymphocytes B monoclonaux matures de phénotype caractéristique. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une numération formule sanguine retrouvant une hyper-lymphocytose.

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

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

La survie à 5 ans est de 83% (tous stades confondus) pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 (82% chez l'homme et 85% chez la femme), et diminue régulièrement avec l'âge (93% à 5 ans pour les 15-55 ans et 76% à 5 ans pour les plus de 75 ans)^{6,7}.

La présence d'une délétion (del)17p et/ou d'une mutation TP53 et l'absence de mutation des gènes *IGVH* (le statut *IGVH* non muté concernant environ 60% des patients ayant une LLC⁸) sont associées à un pronostic plus défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie^{9,10}. Chez les patients porteurs d'une délétion (del)17p ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et

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

⁶ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

⁷ Cowpli-Bony A, Marc Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A et le Réseau Francim. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bull Cancer (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan>.

⁸ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021.

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

¹⁰ Hallek M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

le taux de survie à 10 ans inférieur à 30%¹¹. Il est actuellement recommandé une recherche de délétion 17p, de mutation TP53 et du statut mutationnel IGVH avant mise sous traitement^{8,12,13,14}.

La maladie évolue en poussées successives entrecoupées de périodes de rémission nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Si les progrès thérapeutiques récents ont permis d'améliorer la survie nette, la maladie reste à ce jour incurable, avec 1040 décès pour cause de LLC rapportés en 2011. Dans plus de la moitié des cas, les décès attribuables à la LLC font suite à des complications infectieuses¹⁵.

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹², du groupe français FILO 2020¹⁴, et celles de l'iwCLL 2018¹³, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie¹⁶. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

► **Prise en charge en 1^{ère} ligne de traitement**

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion (del)17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH)^{8,12,13,14} :

- En présence d'une mutation *TP53* et/ou d'une délétion (del)17p, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.
- En l'absence de mutation *TP53* ou de délétion (del)17p :
 - Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient¹⁷.
 - Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
 - En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
 - A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion (del)17p.
 - Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-C1b)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)

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

¹² B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33.

¹³ Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

¹⁴ Quiquenel A. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere.* 2020 Oct; 4(5): e473.

¹⁵ Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

¹⁶ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021.

- IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

L'acalubritinib est également cité comme une option thérapeutique dans les dernières recommandations de l'ESMO 2021¹² et dans les recommandations NCCN 2021¹⁸ (seul ou en association à l'obinutizumab).

Pour les patients non préalablement traités, le besoin thérapeutique est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements retardant la rechute et améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

► **Prise en charge à partir de la 2^{ème} ligne et plus**

La majorité des patients (78 %) ¹⁹ évoluent vers une rechute ou sont réfractaires au traitement de 1^{ère} ligne.

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations du groupe français FILO 2020¹⁴ et de l'ESMO 2021¹² et du NCCN 2021¹⁸ les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques :

- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax + rituximab.
- vénétoclax

Dans son avis du 5 juillet 2017^{Erreur ! Signet non défini.}, la Commission de la Transparence a cependant considéré que VENCLYXTO (vénétoclax) devait être positionné comme traitement de recours dans les situations suivantes uniquement :

- dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus),
- dans la LLC sans délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus).

L'acalubritinib est également cité comme une option thérapeutique dans les recommandations ESMO 2021¹² ainsi que dans les recommandations NCCN 2021¹⁸ chez les patients atteints d'une LLC, en traitement de 2^{ème} ligne et plus.

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques alternatives en traitement de 2^{ème} ligne ou plus. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale^{Erreur ! Signet non défini.}

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), l'ESMO en 2021^{Erreur ! Signet non défini.} précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris.

La mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B ainsi que du vénétoclax (inhibiteur de BCL-2) a permis une meilleure couverture du besoin chez les patients en rechute ou réfractaires mais celui-ci reste partiellement couvert. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives améliorant la survie et la qualité de vie chez ces patients.

¹⁸ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 2021.

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 17 juin 2015. Disponible sur le site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement.

Les CCP de CALQUENCE (acalabrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients non précédemment traités ou ayant reçu au moins un traitement antérieur.

05.1 Médicaments

5.1.1 LLC chez des patients non préalablement traités

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

- Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, en fonction du statut mutationnel IGHV les options sont :
 - l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR),
 - ou l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
- Chez les patients inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les immunochimiothérapies associant anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine* (association hors-AMM qui figure dans les recommandations internationales⁸)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (association non évaluée par la CT)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

En présence d'une mutation (del)17p ou d'une mutation *TP53*, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.

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

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Immunothérapie anti CD20 en association à la chimiothérapie (protocole FCR)						
MABTHERA (rituximab) <i>Roche et biosimilaires</i>	Non	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011 (réévaluation)	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), - de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (FCR) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), - de la place de cette association FCR comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, la Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III , en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.	Oui
Chimiothérapie						
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	27/02/2019 (réévaluation)	Important	Compte tenu des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE déjà évaluées et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans la LLC, la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge en 1 ^{ère} intention de la LLC dans une population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine. La Commission rappelle par ailleurs que l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;	Oui
Inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B						
IMBRUVICA (ibrutinib)	Oui	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients	17/06/2015	Important	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée.	Oui

Janssen-Cilag		adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) [...] en première ligne en cas de délétion (del)17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.			(ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC [...] en première intention chez les patients présentant une délétion (del)17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.	
		En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	20/03/2020 (réévaluation)	Important uniquement chez les <u>patients non éligibles</u> à un traitement à base de fludarabine à pleine dose	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données disponibles issues de l'étude ALLIANCE <ul style="list-style-type: none"> • qui démontrent la supériorité de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à l'association bendamustine/rituximab, comparateur cliniquement pertinent, • avec un gain démontré sur la survie sans progression (HR = 0,39 ; IC95% : 0,26 – 0,58) évaluée en ouvert par les investigateurs, chez des patients âgés de plus de 65 ans, les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose, • sans gain démontré sur la survie globale (critère secondaire considéré comme exploratoire), • et en l'absence de recueil de données sur la qualité de vie, - des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale, - du profil de tolérance hématologique plus favorable de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab, bien que l'ibrutinib présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle, - et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles, <p>la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.</p>	Oui
		En association au rituximab, est indiqué pour le traitement des	03/02/2021	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR (fludarabine + 	Non

		patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.			<p>cyclophosphamide + rituximab), comparateur cliniquement pertinent, dans une étude randomisée en ouvert ayant inclus des patients majoritairement à haut risque (59%) en termes de survie sans progression (HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522]) et de survie globale (HR = 0,170 ; IC95% [0,053 ; 0,541]) après un suivi médian de 36,6 mois et avec des gains absolus non quantifiables (médianes non atteintes) à ce stade,</p> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à l'administration au long court de l'ibrutinib, dans un contexte où les durées de traitement diffèrent puisque l'ibrutinib s'administre en continu jusqu'à progression et que le protocole FCR s'administre sur 6 mois, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au protocole FCR, dans un contexte où ce critère de jugement pertinent était un critère secondaire hiérarchisé, ce qui est à souligner même si le caractère ouvert de l'étude en limitait grandement l'interprétation, <p>la Commission considère que l'association ibrutinib + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53.</p>	
Immunothérapie anti CD20						
GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i>	Non	En association au chlorambucil, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	18/02/2015 (inscription)	Important	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, <p>la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment</p>	Oui

					traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

VENCLYXTO (venetoclax) dispose également d'une AMM en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire ABBVIE. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

5.1.2 LLC chez des patients prétraités (ayant reçu au moins un traitement antérieur)

Les molécules désormais préférentiellement recommandées dans les cas de LLC en rechute ou réfractaire^{Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.} sont : IMBRUVICA (ibrutinib), ZYDELIG (idelalisib) en association au rituximab, VENCLYXTO (vénétoclax) en monothérapie ou en association au rituximab. La Commission a estimé dans son avis du 5 juillet 2017²⁰ que le Service Médical Rendu (SMR) de VENCLYXTO (vénétoclax) en monothérapie était important et qu'il n'y avait pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53, uniquement chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B,
- ou en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) est une option thérapeutique alternative.

L'alemtuzumab (CAMPATH), malgré sa place marginale dans la stratégie thérapeutique de traitement de la LLC en 2^{ème} ligne, est disponible en ATU nominative et cité dans les recommandations comme option thérapeutique en cas de rechute ou chez les patients réfractaires. Cette spécialité est donc considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de CALQUENCE.

²⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 5 juillet 2017. Disponible sur le site HAS : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf

Tableau 2 : Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Immunothérapie anti-CD20						
MABTHERA et biosimilaires (rituximab) Roche	Non	En association à une chimiothérapie , traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires .	18/07/2012 (Inscription)	Important	Dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.	Oui
Inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B						
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	Oui	En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015 (Inscription)	Important	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ,	Oui
ZYDELIG (Idelalisib) Gilead Sciences	Oui	Traitement de patients adultes atteints de leucémielymphoïde chronique (LLC) en association au rituximab ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015 (Inscription)	Important	ZYDELIG en association au rituximab, au même titre que IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ,	Oui
Inhibiteur de BCL-2						
VENCLYXTO (vénétoclax) Abbvie	Non	En monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC : - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec [...] à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B^ε . - en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	05/07/2017 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des pourcentages de réponse globale élevés issus d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 64 patients, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique, non négligeable, - du risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients, - du besoin médical important dans les situations d'échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, la Commission considère que VENCLYXTO, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service	Oui

					médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes <u>en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B</u> et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes <u>en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</u> [...]	
		En association avec le rituximab , est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	05/09/2019 (Inscription)	Important	La Commission considère que l'association VENCLYXTO + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bendamustine + rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.	Oui
CAMPATH (alemtuzumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée	NA***	NA***	NA***	ATUn suite abrogation d'AMM

*classe pharmaco-thérapeutique, ATUn : ATU nominative, Ins : inscription, NA : non applicable

\$ la sous-indication de VENCLYXTO en monothérapie dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B correspond à une 1^{ère} ligne de traitement, différente de l'AMM de VENCLYXTO en association et par conséquent, ne figure pas dans ce tableau

A noter également que l'ibrutinib (IMBRUVICA) et l'idelalisib (ZYDELIG) disposent depuis 2016 d'extensions d'indications chez les patients en échec à au moins un traitement antérieur avec d'autres associations de traitement :

- pour IMBRUVICA (ibrutinib) : en association à la bendamustine et au rituximab,
- pour ZYDELIG (idelalisib) : en association à l'ofatumumab,

Les laboratoires respectifs n'ayant pas sollicité l'inscription de ces spécialités dans ces extensions d'indications^{21,22}, ces associations n'ont pas été évaluées par la Commission et ne sont pas prises en charge par la solidarité nationale dans ces situations. Elles ne sont donc pas des CCP sous réserve des conclusions de la CT.

²¹Avis de la Commission de la Transparence du 13 septembre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16403_IMBRUVICA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT16403.pdf

²² Avis de la Commission du 30 novembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15799_ZYDELIG_QD_RCP_Avis2_CT15774&15799.pdf

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Dans l'indication AMM en 1^{ère} ligne : pour le traitement des patients adultes non précédemment traités atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53), les comparateurs cliniquement pertinents de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, sont les médicaments cités dans le tableau 1 ainsi que VENCLYXTO (venetoclax) sous réserve des conclusions de la CT si une demande d'évaluation est sollicitée et les génériques de bendamustine en association au rituximab, recommandés bien que cette association n'ait pas l'AMM.

Dans le périmètre non retenu au remboursement en 1^{ère} ligne : Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, en fonction du statut mutationnel IGVH les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR),
- l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab

Dans l'indication AMM en 2^{ème} ligne et plus : pour le traitement des patients adultes prétraités atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), les comparateurs cliniquement pertinents de CALQUENCE (acalabrutinib) sont les médicaments cités dans le tableau 2 ainsi que l'ibrutinib (IMBRUVICA) et l'idelalisib (ZYDELIG) avec d'autres associations de traitement sous réserve des conclusions de la CT si une demande d'évaluation est sollicitée et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans le périmètre non retenu au remboursement en 2^{ème} ligne et plus : Chez les patients adultes présentant une délétion 17p ou mutation TP53, les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux précités (dans l'indication AMM) à l'exception du VENCLYXTO (venetoclax) en monothérapie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Aux Etats Unis, la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) dispose d'une AMM avec un libellé plus large que l'AMM centralisée : « CALQUENCE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with Chronic Lymphocytic leukemia (CLL) ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/ Non / En cours Si non pourquoi ?	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	<ul style="list-style-type: none"> - Monothérapie et en association à l'<i>obinutuzumab</i>, en 1ère ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> o patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, o en présence d'une (del)17p ou TP53m - Monothérapie : patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Canada	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Monothérapie et en association à l'<i>obinutuzumab</i>, en 1ère ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> o patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, o en présence d'une (del)17p ou TP53m - Monothérapie : patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur
Australie	Oui	Monothérapie : patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur
	En cours	Monothérapie et en association à l' <i>obinutuzumab</i> , en 1ère ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> o patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, o en présence d'une (del)17p ou TP53m

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CALQUENCE (acalabrutinib) repose sur deux études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique :

- En 1^{ère} ligne de traitement : une étude de phase III (ELEVATE-TN), ouverte, randomisée, réalisée chez 535 patients précédemment non traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab et chlorambucil, en termes de survie sans progression.
- En 2^{ème} ligne et plus : une étude de phase III (ASCEND), ouverte, randomisée versus un traitement au choix de l'investigateur (idelalisib et rituximab, ou bendamustine et rituximab), réalisée chez 310 patients réfractaires ou en rechute ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport au traitement de choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression.
- une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (cf. rubrique « 7.1.3 Autres données »).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude réalisée chez les patients naïfs de traitement : Etude ELEVATE-TN

Référence	Etude ELEVATE-TN <i>Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278-1291.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02475681
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab et chlorambucil, en termes de survie sans progression, chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée, en trois groupes parallèles de traitement : l'acalabrutinib et l'acalabrutinib + l'obinutuzumab versus l'obinutuzumab + chlorambucil. La randomisation était stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - présence de la délétion 17p ((del)17p) <i>versus</i> absence ; - indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0 ou 1 versus 2 ; - région géographique : Amérique du Nord et Europe occidentale versus Autre.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 1 ^{ère} patient randomisé le 14 septembre 2015 et dernier patient randomisé le 08 février 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 09 avril 2019 (date du <i>cut-off</i> le 8 février 2019) Etude conduite dans 142 centres dans 18 pays (dont 4 centres français ayant inclus 7 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme : <ul style="list-style-type: none"> o Agé(e) de 65 ans ou plus, ou o Entre 18 ans et 65 ans, à condition de remplir au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance de la créatinine de 30 à 69 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault ▪ Cumulative Illness Rating Scale Geriatric Score (CIRS-G) >6 (score d'évaluation des comorbidités) - Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2 - Diagnostic de LLC CD20+ définie par la présence des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Cellules monoclonales B exprimant au moins un marqueur de cellule B (CD19, CD20 ou CD23) et CD5

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prolymphocytes représentant <55% des lymphocytes sanguins ○ Présence de $\geq 5 \times 10^9$ lymphocytes B/L (5000/μL) dans le sang périphérique (lors de toute mesure depuis le diagnostic) - Maladie active nécessitant un traitement selon au moins un des critères de l'<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008</i> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Preuve d'insuffisance médullaire progressive (apparition ou aggravation de cytopénies : anémie [hémoglobine < 10g/dL] et/ou thrombopénie [nombre de plaquettes < 100 000 μL]) ○ Splénomégalie volumineuse (débord sous-costal > 6 cm) ou progressive ou symptomatique ○ Adénopathies volumineuses (au moins 10 cm sur le diamètre le plus long) ou progressives ou symptomatiques ○ Progression de la lymphocytose avec une augmentation de plus de 50% sur 2 mois ou temps de doublement (TDL) inférieur à 6 mois ○ Cytopénie auto-immune (anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénique auto-immun) ne répondant pas aux traitements standards ○ Symptômes constitutionnels (documentation avant la randomisation) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte de poids non intentionnelle >10% pendant les 6 mois précédents la sélection ▪ Fatigue significative (ECOG de 2 ; incapacité à travailler ou à mener des activités quotidiennes) ▪ Fièvre >38,0°C pendant au moins 2 semaines avant la sélection sans preuve d'infection ▪ Sueurs nocturnes pendant au moins 1 mois avant la sélection sans preuve d'infection - Patients ayant des valeurs biologiques dans les limites définies par les critères d'inclusion
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Envahissement connu du système nerveux central (SNC) dû à un lymphome ou à une leucémie - Antécédent ou présence de syndrome de Richter ou de leucémie prolymphocytaire - Anémie hémolytique auto-immune non contrôlée ou purpura thrombopénique idiopathique non contrôlé - Antécédents de tumeur maligne, à l'exception : <ul style="list-style-type: none"> ○ d'une tumeur maligne traitée et non active depuis plus de 3 ans et jugée à faible risque de récurrence, ○ d'un mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM) bien traité et sans nouveau signe de la maladie, ou d'un autre cancer cutané - hors mélanome - contrôlé, ○ d'un carcinome in situ du col de l'utérus bien traité et sans nouveau signe de la maladie - Maladie affectant de manière significative le système cardiovasculaire : patients atteints d'arythmie incontrôlée ou symptomatique, d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde, ou de toute maladie cardiaque de classe III/IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), ou QTc > 480 msec à l'inclusion - Patient ayant un risque infectieux significatif (infection systémique active non contrôlée ou traitement anti-infectieux (par voie IV) en cours, antécédents connus de VIH, prise d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines avant la première dose de traitement à l'étude ou statut sérologique reflétant une hépatite B ou une hépatite C active) - Patient ayant un risque hémorragique significatif (antécédent d'hémorragie intracrânienne ou d'AVC dans les 6 derniers mois, antécédent connu de diathèse hémorragique [hémophilie, maladie de Willebrand...] ou anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents requise ou reçue dans les 7 jours suivant la première dose de traitement à l'étude) - Antécédent : <ul style="list-style-type: none"> ○ De traitement systémique pour la LLC (sauf antécédent de radiothérapie localisée) ○ De traitement par corticostéroïdes >20mg dans la semaine précédant la première dose de traitement à l'étude

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement concomitant requis par inhibiteur de la pompe à protons et/ou inhibiteur/inducteur puissant du CYP3A : <ul style="list-style-type: none"> o Ulcère gastrointestinal diagnostiqué par endoscopie dans les 3 derniers mois
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>La Figure 1 ci-dessous présente le schéma de l'étude ELEVATE-TN.</p> <p>Figure 1 : Schéma de l'étude - Etude ELEVATE-TN</p> <p><i>Phase de sélection</i></p> <p><i>Phase de Traitement</i></p> <p><i>Phase de Suivi</i></p> <p>Phase de sélection Pour les 3 groupes de traitement, la phase de sélection a duré jusqu'à 28 jours avant la première dose de médicament.</p> <p>Phase de traitement La phase de traitement s'étendait du début de la randomisation jusqu'à l'arrêt du traitement de l'étude.</p> <p>Phase de suivi La phase de suivi commençait après l'arrêt du traitement et incluait une phase post-traitement (de l'arrêt du traitement jusqu'à la progression) puis une phase post-progression. Durant la phase post-progression les informations relatives aux traitements anticancéreux ultérieurs administrés au patient ont été enregistrées. La fin de cette phase correspondait au décès, à la perte de vue, au retrait du consentement du patient ou à la fin de l'étude ; selon le premier événement observé.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 :1) pour recevoir à chaque cycle de traitement (d'une durée de 28 jours) :</p> <p>Groupe obinutuzumab/chlorambucil (O-CIb) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obinutuzumab était administré pendant un total de 6 cycles de traitement, par perfusion intraveineuse. Au cours du cycle 1, les patients recevaient 100 mg d'obinutuzumab le jour 1, 900 mg le jour 2, et 1000 mg les jours 8 et 15. Au cours des cycles 2 à 6, les patients recevaient 1000 mg d'obinutuzumab le jour 1. - Le chlorambucil était administré par voie orale à raison de 0,5 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 1 à 6. <p>Crossover des patients du groupe contrôle (O-CIb) Les patients du groupe O-CIb ayant une progression confirmée par un comité de revue indépendant (CRI) pouvaient être éligibles²³ à un cross over et recevoir un traitement par <i>acalabrutinib</i> en monothérapie (100 mg deux fois par jour) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p>

²³ Pour être éligibles à ce *crossover*, les patients ne devaient pas être traités par un nouveau traitement systémique entre la confirmation de la progression de la maladie par CRI et le début du traitement par *acalabrutinib*. Avant l'inclusion dans le groupe *crossover*, la présence de maladie nodulaire à la progression devait être documentée par imagerie, celle-ci pouvant être utilisée dans les 60 jours précédant le jour 1 du cycle 1 du *crossover*. Les résultats de l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) indiquant la présence ou l'absence de délétion 17p étaient également évalués avant le *crossover*.

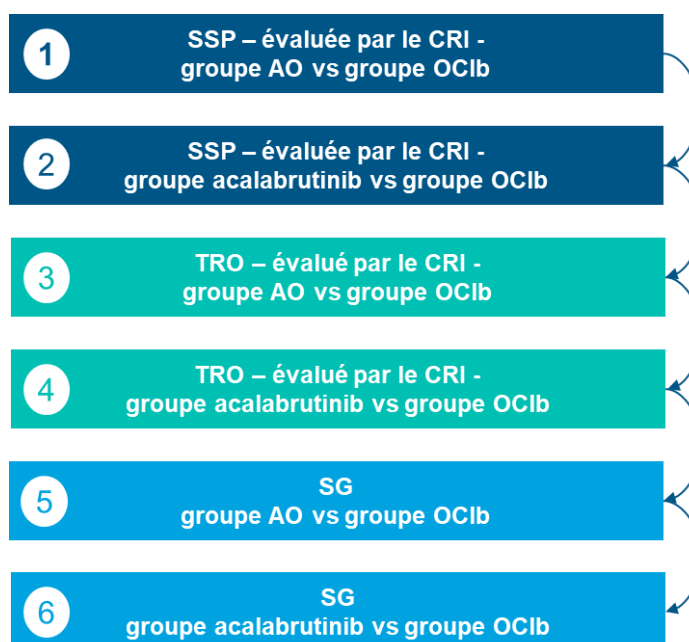
	<p><u>Groupe acalabrutinib/obinutuzumab (AO) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obinutuzumab était administré de la même façon que pour le groupe O-C1b avec un maximum de 6 cycles. - Acalabrutinib était administré par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour à partir du jour 1 du cycle 1 et le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. <p><u>Groupe acalabrutinib en monothérapie :</u></p> <p>Acalabrutinib était administré par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Les traitements concomitants autorisés incluait les antiémétiques (si cliniquement indiqués), les soins de support standards, les facteurs de croissance hématopoïétique selon les directives de l'ASCO³⁵ et la corticothérapie de courte durée (moins de 2 semaines à une posologie de plus de 20 mg / jour) dans un objectif de prémédication, de gestion des réactions liées à la perfusion d'obinutuzumab ou d'autres réactions inflammatoires, telles que les exacerbations de l'asthme.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>La survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI)</u> définie par la durée entre la date de randomisation et la date soit de première progression de la maladie selon les critères IWCLL 2008²⁴ soit de décès, quelle qu'en soit la cause, (premier évènement survenu) <u>pour la comparaison acalabrutinib/obinutuzumab versus O-C1b</u>, en population en intention de traiter (ITT, Intention To Treat).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie sans progression (SSP) évaluée par le Comité de revue indépendant (CRI) pour la comparaison acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b en ITT ; 2. Taux de réponse objective (TRO) évaluée par CRI, correspondant à la proportion de patients ayant eu une réponse complète, une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, une réponse partielle nodulaire (nPR : Nodular partial response), une réponse partielle (PR : Partial response) ou une réponse partielle avec lymphocytose (PRL : Partial response with lymphocytosis) comme meilleure réponse avant ou à l'initiation du traitement anti-cancéreux ultérieur (comparaison AO versus O-C1b en ITT) ; 3. TRO évaluée par CRI (comparaison acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b en ITT) ; 4. Survie globale (SG) correspondant à la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause (comparaison AO versus O-C1b en ITT) ; 5. Survie globale (SG) (comparaison acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b en ITT). <p><u>Parmi les critères de jugement secondaires +/- exploratoires (plus de 10 critères) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à un l'instauration d'un nouveau traitement pour la LLC (TTNT) correspondant à la durée entre la randomisation et soit l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux non prévu dans le protocole pour le traitement de la LLC (y compris l'instauration d'un traitement par acalabrutinib chez les patients du groupe cross-over) soit le décès, quelle qu'en soit la cause, selon le premier évènement observé. - SSP évaluée par l'investigateur - TRO évaluée par l'investigateur - Qualité de vie : Variation du score du domaine fatigue du questionnaire (FACIT-Fatigue) et effet des traitements sur la qualité de vie générale des

²⁴ Selon les critères iwCLL, la progression de la maladie est définie par au moins un des critères suivants : lymphadénopathie, augmentation de la taille du foie ou de la rate d'au moins 50% ou apparition d'une hépatomégalie ou splénomégalie de novo, augmentation du nombre de lymphocytes sanguins d'au moins 50% avec > 5000 lymphocytes B/µL, Syndrome de Richter ou autre évolution vers une forme histologique plus agressive, cytopénie (neutropénie, anémie ou thrombocytopenie) attribuable à la LLC.

	patients, l'impact fonctionnel et les symptômes liés au cancer du point de vue du patient, via les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D
Taille de l'échantillon	<p>Compte tenu des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un hazard ratio (HR) de 0,60 pour le critère principal, SSP évaluée par CRI dans le groupe AO versus O-C1b • une médiane de la SSP de 26,7 mois dans le groupe AO et 44,5 mois dans le groupe O-C1b • un test du log-rank bilatéral avec un risque alpha fixé à 5 % et une puissance de 90 % • une durée des inclusions de 23 mois, et 10 % de perdus de vue • 2 analyses (1 intermédiaire et 1 finale) selon la méthode de Lan de Mets. <p>L'analyse finale devait être réalisée à l'issue de 167 événements de SSP évalués par le CRI, 49 mois après que le 1^{er} patient soit randomisé (111 événements de SSP pour l'analyse intermédiaire, approximativement 34 mois après que le 1^{er} patient soit randomisé). Ce qui correspond à un nombre de patients nécessaires d'environ 510 patients selon un ratio 1 :1 :1 (soit 170 patients par groupe).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Toutes les analyses d'efficacité, à l'exception de celle de l'OS, ont été effectuées sur la population en ITT <u>et incluaient uniquement les données collectées en amont du crossover pour les patients du groupe O-C1b traités ultérieurement par acalabrutinib</u> en monothérapie. Seule la survie globale a été analysée sur toutes les données y compris celles post-crossover.</p> <p><u>Analyse du critères de jugement principal</u> La survie sans progression (SSP), <u>pour la comparaison AO versus O-C1b</u> a été analysée par un test de log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. L'estimation du HR de la SSP et de l'intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) a été calculée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié. Seule la présence d'une délétion 17p a été utilisée comme facteur de stratification dans l'analyse stratifiée.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> Le taux de réponse objective (TRO) a été analysé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajustant les facteurs de stratification de randomisation et notamment la survie globale (OS) et la survie sans progression (SSP) évaluées par l'investigateur et par CRI ont été analysées par un test de log-rank stratifié</p> <p><u>Séquence hiérarchique/contrôle du risque alpha</u> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral à 0,05 lié aux comparaisons multiples, le critère de jugement principal (SSP – évaluée par CRI), et les principaux critères secondaires d'efficacité (SSP et TRO évalués par CRI ; OS) ont été testés selon une procédure de séquence hiérarchique planifiée, présentée dans la ci-dessous.</p> <p>Si le test appliqué lors d'une étape donnée (à l'analyse finale ou intermédiaire) aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Si l'hypothèse nulle (absence de différence significative) était rejetée, le test continuait à l'étape suivante.</p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral à 0,05, le risque alpha consenti à l'occasion de l'analyse intermédiaire a été calculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense de Lan et Demets. Si l'analyse du critère principal de jugement (analyse intermédiaire ou finale) aboutissait à un test significatif</p>

selon le seuil fixé par Lan et Demets, alors les autres tests étaient réalisés au seuil de 5%.

Figure 2 : Présentation schématique du test hiérarchique – Etude ELEVATE-TN



Analyses intermédiaires

Une analyse intermédiaire était prévue après l'observation de 111 événements ou à 24 mois après randomisation du dernier patient si le nombre d'événements requis n'était pas atteint. Par ailleurs, il était également prévu de pouvoir interrompre l'essai lors de la première analyse. La gestion du risque alpha a été réalisée selon la fonction de dépense Lan et Demets.

Tableau 3 : Résumé des hypothèses prévues pour les analyses intermédiaires et finales – Etude ELEVATE-TN

Analyse	Nombre d'événements attendus de SSP évaluée par CRI	seuil de significativité ^a		Temps estimé ^b
		Infériorité (Futilité)	Supériorité (Efficacité)	
Intermédiaire	111	p-value >0,396	p-value <0,012	34 mois
Finale	167	-	p-value <0,046	49 mois

^a p-value base sur un test log-rank bilatéral.

^b Temps entre l'inclusion du premier patient et la date de gel de la base

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes à caractère exploratoire ont été réalisées pour le critère de jugement principal (SSP – évaluée par CRI, groupe O-C1b vs groupe AO) et secondaires (SSP *acalabrutinib* en monothérapie versus O-C1b et TRO – évalués par CRI). Seuls les analyses en sous-groupes selon la mutation (del)17p, l'indice de performance ECOG et la région géographique ont été prévues au protocole.

Population d'analyse

- **Population en intention de traiter (ITT)** : ensemble des patients randomisés dans l'étude ELEVATE-TN. Sauf indication contraire, toutes les analyses réalisées dans la population ITT **incluaient uniquement les données collectées en amont du crossover pour les patients du groupe O-C1b qui ont ensuite reçu *acalabrutinib* en monothérapie.**
- **Population de tolérance** : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Pour les patients ayant participé au crossover, toutes les analyses de tolérance du groupe O-C1b, excepté en cas de décès, ont uniquement inclus les données collectées en amont du crossover (les

événements indésirables relatifs au groupe O-C1b étaient pris en compte jusqu'à 30 jours après la dernière dose d'O-C1b)

- **Population fatigue sévère (FS)** : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ELEVATE-TN dont le score FACIT-Fatigue à l'inclusion était ≤ 34 . L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à la fois sur la population FS et la population ITT.

Protocoles : le protocole initial est daté du 11 mars 2015 et a été amendé à cinq reprises (dernier amendement le 04 décembre 2017).

Résultats :

Effectifs

Au total, 535 patients ont été randomisés (population ITT) dans l'étude ELEVATE-TN selon un ratio (1:1:1) avec :

- n=179 patients dans le groupe AO (acalabrutinib en association à l'obinutuzumab),
- n=179 patients dans le groupe acalabrutinib en monothérapie,
- n= 177 patients dans le groupe contrôle O-C1b (l'obinutuzumab en association au chlorambucil).

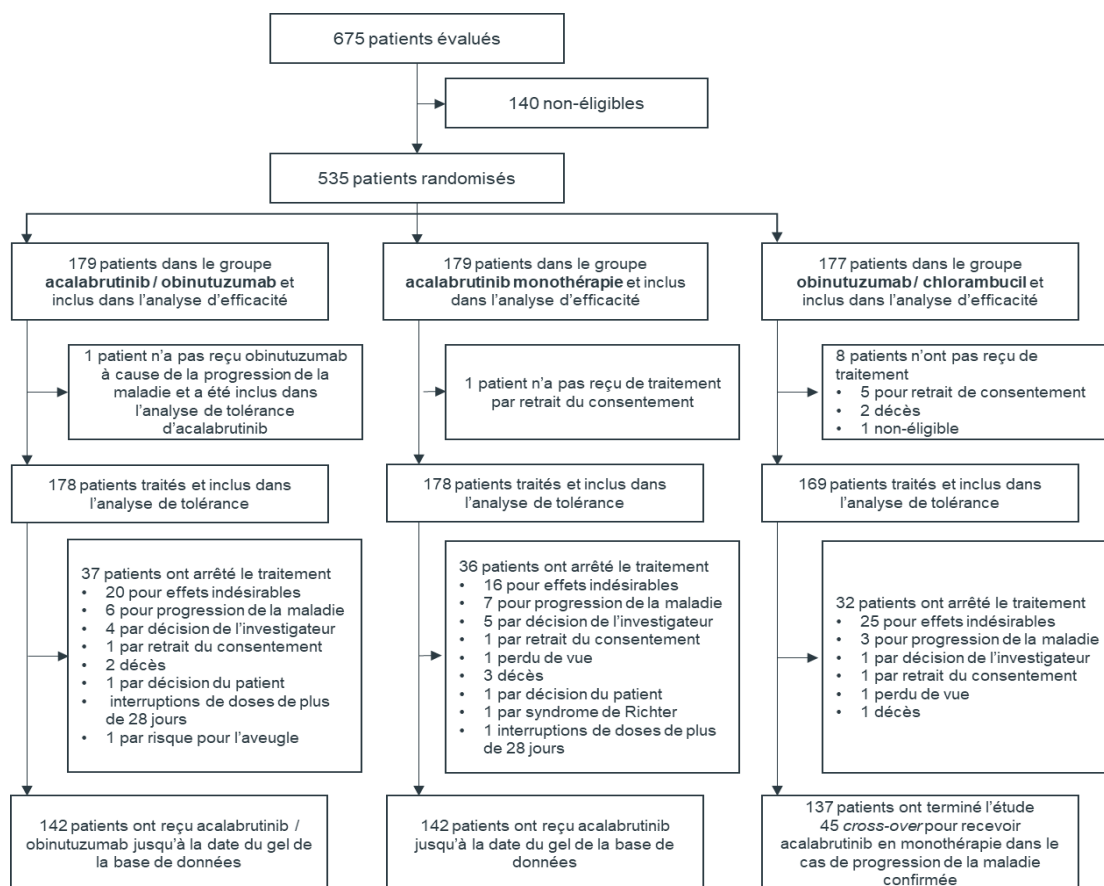
Parmi eux, 526 patients (98,3%) ont été randomisés et ont reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude (population de tolérance), 9 patients (1,7%) ont été randomisés mais n'ont reçu aucune dose d'un traitement de l'étude (1 patient du groupe acalabrutinib en monothérapie et 8 patients du groupe O-C1b).

A noter que dans le groupe O-C1b, 45/177 patients (25,4%) dont la maladie a progressé au cours de l'étude ont été éligibles à un traitement par acalabrutinib en monothérapie (population crossover).

Les analyses de la population ITT incluaient uniquement les données collectées en amont du crossover pour les patients du groupe O-C1b qui ont ensuite reçu acalabrutinib en monothérapie

A la date de l'analyse intermédiaire (8 février 2019) 289 patients recevaient un traitement par acalabrutinib (146 patients (81,6%) dans le groupe acalabrutinib en association à l'obinutuzumab et 142 patients dans le groupe acalabrutinib en monothérapie.

Figure 3 : Disposition des patients (population ITT) - Etude ELEVATE-TN



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 70 ans dans les deux groupes avec acalabrutinib et 71 ans dans le groupe contrôle O-C1b.

La majorité des patients était d'origine caucasienne (93,3%), avait plus de 65 ans (83,7%) et était des hommes (61,3%). Les patients inclus avaient majoritairement un ECOG de 0 ou 1 (93,6%).

En termes de caractéristiques cytogénétiques, 49 patients (9,2%) avaient une délétion 17p, 95 patients (17,8%) avaient une délétion 11q, 61 patients (11,4%) avaient une mutation TP53, et 338 patients (63,2%) avaient un statut IGVH non muté.

La proportion de patients avec au moins une de ces caractéristiques cytogénétiques, associées à un mauvais pronostic, était un peu plus faible dans le groupe AO (acalabrutinib en association à l'obinutuzumab) par rapport aux deux autres groupes (acalabrutinib en monothérapie et le groupe contrôle obinutuzumab en association au chlorambucil) avec respectivement : 65,4%, 72,1% et 72,9%.

Seule la délétion 17p a été un facteur de stratification à la randomisation.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients dans l'étude ELEVATE-TN

	Groupe AO (N = 179)	Groupe acalabrutinib monothérapie (N = 179)	O-C1b (N=177)	Total (N =535)
Age, ans				
Moyenne				
Médiane	70,0 (41,0 ; 88,0)	70,0 (44,0 ; 87,0)	71,0 (46,0 ; 91,0)	70,0 (41,0 ; 91,0)
Sexe				
Homme	111 (62,0)	111 (62,0)	106 (59,9)	328 (61,3)
Femme	68 (38,0)	68 (38,0)	71 (40,1)	207 (38,7)
Région, n (%)				
Amérique du nord	64 (35,8)	70 (39,1)	61 (34,5)	195 (36,4)
Amérique du sud	5 (2,8)	8 (4,5)	7 (4,0)	20 (3,7)
Europe de l'ouest	49 (27,4)	42 (23,5)	52 (29,4)	143 (26,7)
Europe centrale et de l'est	48 (26,8)	46 (25,7)	40 (22,6)	134 (25,0)
Australie / Nouvelle-Zélande	13 (7,3)	13 (7,3)	17 (9,6)	43 (8,0)

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques de la maladie à l'inclusion (population ITT) - Etude ELEVATE-TN

N de patients (%)	Groupe AO (N = 179)	Groupe acalabrutinib monothérapie (N = 179)	Groupe O-C1b (N=177)	Total (N=535)
Indice de performance ECOG, n (%)				
0 ou 1	169 (94,4)	165 (92,2)	167 (94,4)	501 (93,6)
2	10 (5,6)	14 (7,8)	10 (5,6)	34 (6,4)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)				
Médiane (min ; max)	30,5 (0,4 ;284,5)	24,4 (0,4 ;242,6)	30,7 (0,3 ;247,0)	27,6 (0,3 ; 284,5)
Patients < 65 ans, n (%)				
	35 (19,6%)	28 (15,6%)	24 (13,6%)	87 (16,3%)
Clairance de la créatinine entre 30 et 69 mL/min	2 (1,1)	4 (2,2)	7 (4,0)	13 (2,4)
CIRS-G > 6	30 (16,8)	21 (11,7)	15 (8,5)	66 (12,3)
Au moins un des deux critères précédents	31 (17,3)	24 (13,4)	20 (11,3)	75 (14,0)
Clairance de la créatine (mL/min)				
Médiane (min ; max)	76,5 (28,0 ;187,0)	75,0(29,0 ;245,0)	70,0(30,0 ;205,0)	75,0 (28,0 ;245,0)
Volume ganglionnaire, n (%)				
≥ 5 cm	46 (25,7)	68 (38,0)	55 (31,1)	169 (31,6)
Stade de Rai, n (%)				
0	3 (1,7)	0	1 (0,6)	4 (0,7)
I	54 (30,2)	48 (26,8)	50 (28,2)	152 (28,4)
II	36 (20,1)	44 (24,6)	48 (27,1)	128 (23,9)
III	48 (26,8)	50 (27,9)	40 (22,6)	138 (25,8)
IV	38 (21,2)	37 (20,7)	38 (21,5)	113 (21,1)
Cytogénétique /FISH, n (%)				
Délétion 17p	17 (9,5)	16 (8,9)	16 (9,0)	49 (9,2)
Délétion 11q	31 (17,3)	31 (17,3)	33 (18,6)	95 (17,8)

N de patients (%)	Groupe AO (N = 179)	Groupe acalabrutinib monothérapie (N = 179)	Groupe O-C1b (N=177)	Total (N=535)
Biologie moléculaire				
Mutation TP53	21 (11,7)	19 (10,6)	21 (11,9)	61 (11,4)
IGHV non muté	103 (57,5)	119 (66,5)	116 (65,5)	338 (63,2)
Caractéristiques biologiques associées à un mauvais pronostic, n (%)				
Au moins 1 parmi : délétion 17p, mutation TP53, délétion 11q ou IGHV non muté				
Oui	117 (65,4)	129 (72,1)	129 (72,9)	375 (70,1)
Caryotype complexe				
Oui	29 (16,2)	31 (17,3)	32 (18,1)	92 (17,2)
Beta-2 microglobuline				
≤ 3,5 mg/L	44 (24,6)	38 (21,2)	42 (23,7)	124 (23,2)
Cytopénie à l'inclusion				
Neutropénie (≤ 1,5x10 ⁹ /L)	9 (5,0)	10 (5,6)	5 (2,8)	24 (4,5)
Anémie (Hb ≤ 11g/dL)	67 (37,4)	68 (38,0)	69 (39,0)	204 (38,1)
Thrombopénie (≤ 100x10 ⁹ /L)	44 (24,6)	33 (18,4)	34 (19,2)	111 (20,7)
Pancytopenie	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	6 (1,1)
Au moins une des trois	93 (52,0)	85 (47,5)	77 (43,5)	255 (47,7)
Transfusion de globules rouges < 28 jours avant la randomisation, n (%)				
	6 (3,4)	6 (3,4)	4 (2,3)	16 (3,0)
Transfusion de plaquettes < 28 jours avant la randomisation, n (%)				
	0	1 (0,6)	0	1 (0,2)
Symptômes constitutionnels, n (%)				
Tout symptôme constitutionnel	96 (53,6)	104 (58,1)	88 (49,7)	288 (53,8)
Perte de poids	19 (10,6)	26 (14,5)	23 (13,0)	68 (12,7)
Fièvre	9 (5,0)	8 (4,5)	2 (1,1)	19 (3,6)
Sueurs nocturnes	79 (44,1)	82 (45,8)	71 (40,1)	232 (43,4)
Fatigue	29 (16,2)	36 (20,1)	26 (14,7)	91 (17,0)

Source : CSR de l'étude ELEVATE-TN

► Critères de jugement principal évalué par un CRI : comparaison de l'association AO à l'association O-C1b

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux de la première analyse intermédiaire prévue au protocole réalisée à la date de cut-off du 08/02/2019 et devenue analyse principale du fait de la significativité des résultats sur le critère de jugement principal (SSP) avec un suivi médiant de 28,3 mois.

A la date de l'analyse intermédiaire, à l'issue de 107 événements de SSP²⁵, après un suivi médian de 28,5 mois dans le groupe AO et de 28,0 mois dans le groupe O-C1b, la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe AO et était de 22,6 mois [20,2 ; 27,6] dans le groupe O-C1b. La supériorité du groupe AO a été démontrée par rapport au groupe O-C1b avec un HR = 0,10 ; IC_{95%} [0,06 ; 0,17] ; p<0,0001 (inférieur au seuil de significativité de 0,012 calculé selon Lan et Demets).

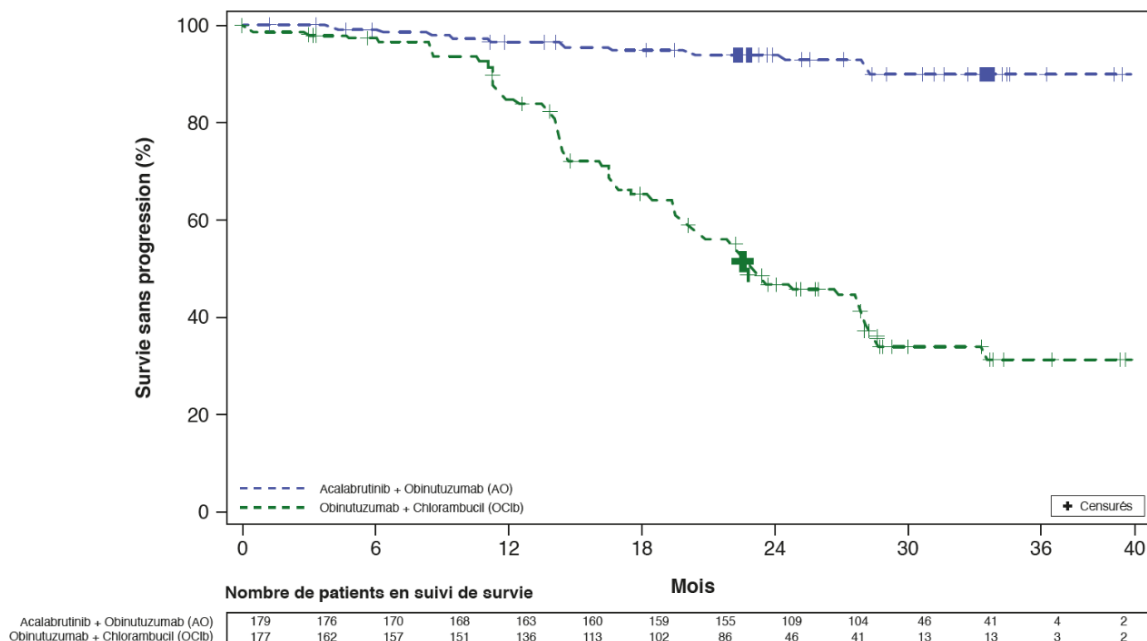
Tableau 6 : Analyse intermédiaire de la SSP par CRI entre les groupes AO et O-C1b (population ITT) - Etude ELEVATE-TN

N de patients (%)	AO (N=179)	O-C1b (N=177)
Evénements	14 (7,8)	93 (52,5)
Décès	5 (2,8)	11 (6,2)
Progression de la maladie	9 (5,0)	82 (46,3)
Patients censurés	165 (92,2)	84 (47,5)
SSP en mois		
Médiane [IC _{95%}]	NE [NE ; NE]	22,6 [20,2 ; 27,6]
Analyse stratifiée	HR = 0,10 ; IC_{95%} [0,06 ; 0,17] ; p<0,0001	
Analyse non-stratifiée	HR = 0,10 ; IC_{95%} [0,06 ; 0,18] ; p<0,0001	

²⁵ Correspondant à 64% des événements totaux prévus pour l'analyse finale. Il était prévu que l'analyse intermédiaire soit réalisée après l'observation de 111 événements.

NE : Non-estimable

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par CRI, critère de jugement principal (population ITT) – Etude ELEVATE-TN



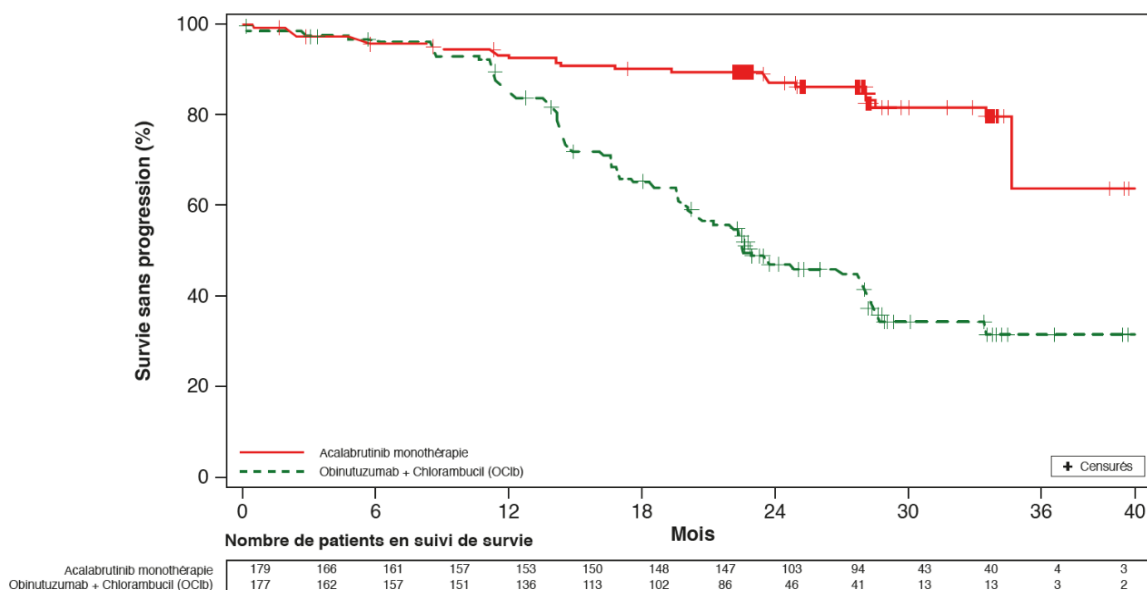
Source : CSR de l'étude ELEVATE

▮ Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. SSP évaluée par le CRI, comparaison *acalabrutinib* en monothérapie versus O-C1b

A la date de l'analyse principale (08 février 2019), après un suivi médian de 28,4 mois dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et de 28,0 mois dans le groupe comparateur O-C1b, la médiane de SSP dans le groupe acalabrutinib en monothérapie n'a pas été atteinte et a été de 22,6 mois dans le groupe O-C1b. La différence a été en faveur du traitement par acalabrutinib en monothérapie par rapport à l'association O-C1b, (HR=0,20 ; IC_{95%} [0,13 ; 0,30] ; p<0,0001).

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par CRI, critère secondaire hiérarchisé (population ITT) – Etude ELEVATE-TN



Analyses en sous-groupes

A titre informatif, les résultats descriptifs sur la survie sans progression dans différents sous-groupes en fonction notamment de l'âge, du sexe, du stade de Rai, du statut ECOG, de la présence d'une des anomalies chromosomiques et de l'état de la maladie à l'inclusion sont présentés en annexe. Des résultats cohérents ont été suggérés pour l'ensemble des analyses en fonction des sous-groupes planifiés ou non au protocole (cf. annexe).

2. TRO évalué par le CRI, comparaison AO versus O-CIb

Les taux de réponse objective ont été respectivement de 93,9% et 78,5% dans les groupes AO et O-CIb, respectivement, soit une différence en faveur du groupe AO par rapport au groupe O-CIb de 15,3% (IC_{95%} [8,3 ; 22,3] ; p<0,0001).

3. TRO évalué par le CRI, comparaison acalabrutinib en monothérapie versus O-CIb

Les taux de réponse objective ont été de 85,5% et 78,5% dans les groupes *acalabrutinib* en monothérapie et O-CIb, respectivement, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=NS).

Compte tenu de la non-significativité de la différence entre les 2 groupes pour ce critère, la séquence hiérarchisée s'est arrêtée et le critère secondaire suivant de survie globale n'a pas fait l'objet d'un test statistique formel (devenu exploratoire).

7.1.2 Etude réalisée chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur : Etude ASCEND

Référence	Etude ASCEND ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia <i>Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., and al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:25, 2849-2861</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02970318
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport à un traitement (idelalisib / rituximab ou bendamustine / rituximab) dont le choix était laissé à la discrétion de l'investigateur, chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles comparant l'acalabrutinib en monothérapie par rapport aux associations idelalisib / rituximab ou bendamustine / rituximab, laissées au choix de l'investigateur. La randomisation était stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- Statut mutationnel pour la délétion 17p ((del)17p) : présence versus absence ;- Indice de performance ECOG : 0 ou 1 versus 2 ;- Nombre de lignes de traitements antérieurs : 1, 2 ou 3 versus ≥ 4.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (dates d'inclusion) : 1 ^{er} décembre 2016 -17 janvier 2018 Date du <i>cut-off</i> pour l'analyse intermédiaire : 15 janvier 2019 Etude conduite dans 102 centres dans 25 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 7 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Homme ou femme âgé(e) de 18 ans ou plus- Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2- Diagnostic de LLC CD20+ définie par la présence des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">o Cellules monoclonales B exprimant au moins un marqueur de cellule B (CD19, CD20 ou CD23) et CD5o Prolymphocytes représentant ≤ 55% des lymphocytes sanguinso Présence de ≥5 x 10⁹ lymphocytes B/L (5000/μL) dans le sang périphérique (lors de toute mesure depuis le diagnostic)

	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie active nécessitant un traitement selon au moins un des critères de l'<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008</i> : <ul style="list-style-type: none"> o Preuve d'insuffisance médullaire progressive (apparition ou aggravation de cytopénies : anémie [hémoglobine <10g/dL] et / ou thrombopénie [plaquettes <100 000/μL]) o Splénomégalie volumineuse (débord sous-costal ≥ 6 cm) ou progressive ou symptomatique o Adénopathies volumineuses (au moins 10 cm sur le diamètre le plus long) ou progressives ou symptomatiques o Progression de la lymphocytose avec une augmentation de plus de 50% sur 2 mois ou temps de doublement (TDL) inférieur à 6 mois. o Cytopénie auto-immune (anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénique auto-immun) ne répondant pas aux traitements standards o Symptômes constitutionnels (documentation avant la randomisation) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ pendant les 6 mois précédant la sélection ▪ Fatigue significative (ECOG de 2 ; incapacité à travailler ou à mener des activités quotidiennes) ▪ Fièvre > 38,0°C pendant au moins 2 semaines avant la sélection sans preuve d'infection ▪ Sueurs nocturnes pendant au moins 1 mois avant la sélection sans preuve d'infection - Patients ayant des valeurs biologiques dans les limites définies par les critères d'inclusion - Patients ayant déjà reçu au moins un traitement systémique pour la LLC : <ul style="list-style-type: none"> o les corticostéroïdes en monothérapie ou les radiations localisées n'étaient pas considérés comme une ligne de traitement antérieure, o les patients traités par un anticorps anti-CD20 en monothérapie devaient avoir reçu ≥ 2 doses de traitement
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Envahissement connu du SNC dû à un lymphome ou à une leucémie - Anémie hémolytique auto-immune non contrôlée ou purpura thrombopénique idiopathique non contrôlé - Traitement antérieur par un inhibiteur de BCL-2 (tel que vénétoclax) ou par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B²⁶ (tel que inhibiteurs de BTK/PI3K) et traitement antérieur par des anticorps radio- ou toxino-conjugués. - Traitement par chimiothérapie, radiothérapie par faisceau externe, anticorps monoclonaux anticancéreux ou médicament expérimental dans les 30 jours avant la première dose du médicament à l'étude. - Utilisation de corticostéroïdes > 20mg dans la semaine précédant la première dose du médicament à l'étude sauf exceptions (asthme, usage topique de corticostéroïdes ou de prémédication en vue de l'administration du traitement) - Antécédents de tumeur maligne, à l'exception de certaines tumeurs définies par les critères d'inclusion (tumeur traitée et non active depuis plus de 2 ans, mélanome sur mélanose de Dubreuilh...), antécédents ou diagnostic de leuco encéphalopathie multifocale progressive et antécédent/présence de syndrome de Richter ou de leucémie polymphocytaire. - Maladies affectant de manière significative le système cardiovasculaire : patients atteints d'arythmie incontrôlée ou symptomatique, d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois suivant la phase de sélection, ou de toute maladie cardiaque de classe III/IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), ou QTc >480 msec à l'inclusion. Exception : fibrillation auriculaire asymptomatique contrôlée au cours de la phase de sélection - Patients ayant un risque infectieux significatif (prise de vaccin vivant, antécédents de VIH ou d'infection systémique non contrôlée, infection active à cytomégalovirus (CMV)...))

²⁶ Un traitement antérieur par bendamustine était autorisé si le choix de l'investigateur dans le groupe comparateur était l'idelalisib associé au rituximab. Un retraitement par bendamustine était autorisé si la durée de la réponse antérieure à la bendamustine était supérieure à 24 mois.

	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles hépatiques médicamenteux, hépatite alcoolique, stéatohépatite non alcoolique, cirrhose biliaire primitive, obstruction extra hépatique en cours causée par une lithiase biliaire, cirrhose hépatique ou hypertension portale - Antécédents de pneumopathie médicamenteuse, de réactions allergiques graves, d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne dans les 6 derniers mois, d'allogreffe, ou autogreffe dans les 6 mois suivant la première dose de traitement... - Patients ayant un risque hémorragique : antécédents de diathèse hémorragique (hémophilie, maladie de Willebrand...), anticoagulation par warfarine ou des antivitamines K équivalents requise ou reçue dans les 7 jours suivant la première dose de traitement à l'étude, ulcère gastrointestinal diagnostiqué par endoscopie dans les 3 derniers mois, Temps de prothrombine ou temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) > 2 fois supérieur à la LSN - Traitement concomitant requis par inhibiteur de la pompe à protons et/ou inhibiteur / inducteur puissant du CYP3A
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Après progression de la maladie, les patients étaient suivis environ toutes les 12 semaines pour leur survie, les traitements anticancéreux ultérieurs et l'apparition de nouvelles tumeurs malignes. La fin de la phase de suivi correspondait au décès, à la perte de vue, au retrait du consentement du patient ou à la fin de l'étude ; selon le premier évènement observé. La fin de l'étude a été fixée à 48 mois après la randomisation du premier patient.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Après stratification, les patients inclus dans l'étude ASCEND étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe acalabrutinib en monothérapie, 100 mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. - Groupes selon le choix de l'investigateur (avant randomisation) : <ul style="list-style-type: none"> - idelalisib + rituximab (IR) : Idelalisib était administré par voie orale à la dose de 150 mg deux fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable et le Rituximab était administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de 375 mg/m² à J1 du cycle 1, puis à la dose de 500 mg/m² toutes les 2 semaines pour 4 doses, puis toutes les 4 semaines pour 3 doses pour un total de 8 perfusions - bendamustine + rituximab (BR) : La bendamustine était administrée par voie IV à la dose de 70 mg/m² à J1 et J2 de chaque cycle pour un maximum de 6 cycles et le Rituximab était administré pour un maximum de 6 cycles par voie IV, à la dose de 375 mg/m² à J1 du cycle 1 puis à la dose de 500 mg/m² à J1 des cycles 2 à 6. <p>Crossover : À la discrétion de l'investigateur, les patients randomisés dans le groupe IR/BR et qui avaient une progression de la maladie, étaient éligibles pour recevoir un traitement par acalabrutinib en monothérapie jusqu'à nouvelle progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (groupe <i>Crossover</i>). Pour être</p>

	éligibles à ce crossover les patients devaient satisfaire les critères d'inclusion de l'étude relatifs à l'indice de performance ECOG et aux constantes biologiques.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) – définie par la durée entre la date de randomisation et la date de première progression de la maladie selon les critères IWCLL 2008 ²⁷ ou du décès, quelle qu'en soit la cause, (premier événement survenu) pour la comparaison acalabrutinib en monothérapie versus IR/BR, en population en intention de traiter (ITT).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (TRO) évaluée par CRI, défini par la proportion de patients ayant présenté une réponse complète, une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, une réponse partielle nodulaire (nPR : <i>Nodular partial response</i>) ou une réponse partielle (PR : <i>Partial response</i>) ou une réponse partielle avec lymphocytose (PRL : <i>Partial response with lymphocytosis</i>) comme meilleure réponse avant ou à l'initiation du traitement anti-cancéreux ultérieur. - Survie globale (SG) défini par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP évaluée par l'investigateur. - TRO évaluée par l'investigateur - Durée de la réponse (DoR : <i>Duration of response</i>) évaluée par CRI et par l'investigateur, définie par la durée entre la première documentation d'une réponse (réponse complète, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, rémission partielle nodulaire et réponse partielle) et la première documentation d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement observé - Délai jusqu'à un l'instauration d'un nouveau traitement pour la LLC (TTNT) défini par la durée entre la randomisation et soit l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux non prévu dans le protocole pour le traitement de la LLC (y compris l'instauration d'un traitement par l'<i>acalabrutinib</i> chez les patients du groupe contrôle bénéficiant du <i>cross-over</i>) soit le décès, quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement observé - Qualité de vie : Variation du score du domaine fatigue du questionnaire (FACIT-F) et sur la qualité de vie générale des patients (selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D)
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 306 patients pour permettre de démontrer un hasard ratio (HR) de 0,55 sur la SSP évaluée par CRI dans le groupe acalabrutinib en monothérapie versus IR/BR, avec une puissance de 90% et un seuil de significativité bilatéral de 0,05. Cela correspond à une amélioration de 14 mois de la SSP médiane entre les deux groupes. Selon les hypothèses de l'étude, la différence minimale détectable pour l'analyse finale de la SSP correspond à un HR d'environ 0,69. L'analyse finale devait être réalisée à l'issue de 119 événements de SSP évalués par le CRI (79 événements à l'analyse intermédiaire).
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal :</u> L'analyse du critère de jugement principal (SSP) par un CRI a été réalisée par un test de log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. L'estimation du HR de la SSP et de l'intervalle de confiance à 95% a été calculée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié. Pour l'analyse du critère de jugement principal, seuls le statut mutationnel pour la délétion 17p et la région géographique ont été utilisés comme facteurs de stratification dans l'analyse stratifiée.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires :</u> Le taux de réponse objectif (TRO) a été évalué avec un test de Cochran – Mantel – Haenszel ajustant les facteurs de stratification de randomisation et les autres critères</p>

²⁷ Selon les critères iwCLL, la progression de la maladie est définie par au moins un des critères suivants : lymphadénopathie, augmentation de la taille du foie ou de la rate d'au moins 50% ou apparition d'une hépatomégalie ou splénomégalie de novo, augmentation du nombre de lymphocytes sanguins d'au moins 50% avec ≥ 5000 lymphocytes B/ μ L, Syndrome de Richter ou autre évolution vers une forme histologique plus agressive, cytopénie (neutropénie, anémie ou thrombocytopenie) attribuable à la LLC.

(OS, DoR, TTNT et SSP - évaluée par l'investigateur) ont été analysés via un test de log-rank bilatéral stratifié.

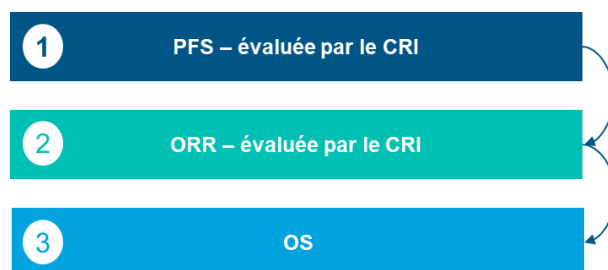
Séquence hiérarchique/contrôle du risque alpha

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral à 0,005, le critère de jugement principal (SSP – évaluée par CRI) et les principaux critères secondaires d'efficacité (TRO – évalué par CRI et SG) ont été testés selon une procédure de séquence hiérarchique planifiée, présentée si-après.

Qu'il s'agisse de l'analyse finale ou intermédiaire, si le test appliqué lors d'une étape donnée aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Si l'hypothèse nulle (absence de différence significative) était rejetée, le test continuait à l'étape suivante.

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral à 0,05, le risque alpha consenti à l'occasion de l'analyse intermédiaire a été calculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense de Lan et Demets. Si l'analyse du critère de jugement (analyse intermédiaire ou finale) aboutissait à un test significatif selon le seuil fixé par Lan et Demets, alors les autres tests étaient réalisés au seuil de 5%.

Figure 4 : Présentation schématique du test hiérarchique – Etude ASCEND



Analyse intermédiaire

L'analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée à la date du gel de la base du 15 janvier 2019 alors que 79 événements avaient été observés par rapport au 119 événements attendus pour l'analyse finale, le test statistique portant sur le principal critère de jugement a été réalisé selon la procédure Lan De mets avec un p-limite de 0,0242.

Tableau 7 : Résumé des hypothèses prévues pour les analyses intermédiaires et finales - Etude ASCEND

Analyse	Nombre d'événements attendus de SSP évaluée par CRI	Seuil de significativité ^a	Temps estimé ^b
Intermédiaire	79	p<0,012	19 mois
Finale	119	p<0,046	27 mois

^a p-valeur base sur un test log rank bilatéral.

^b Temps entre l'inclusion du premier patient et la date de gel de la base de données

Population d'analyse

- **Population ITT (intention de traiter)** : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ASCEND.
- **Population de tolérance** : correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude (pour les études de tolérance, les données des patients de cette population ont été analysées dans la période d'étude principale et la période de *crossover* séparément).
- **Population fatigue sévère (FS)** : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ASCEND dont le score FACIT-Fatigue à l'inclusion était ≤ 34 . L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à la fois sur la population FS et la population ITT.

Protocoles : le protocole initial est daté du 24 mars 2016 et a été amendé à cinq reprises (dernier amendement le 17 novembre 2017).

Résultats :

Effectifs

Au total, 310 patients ont été randomisés dans l'étude ASCEND selon un ratio 1:1 :

-n=155 dans le groupe acalabrutinib en monothérapie,

-n=155 dans le groupe idelalisib + rituximab (IR)/ bendamustine + rituximab (BR)

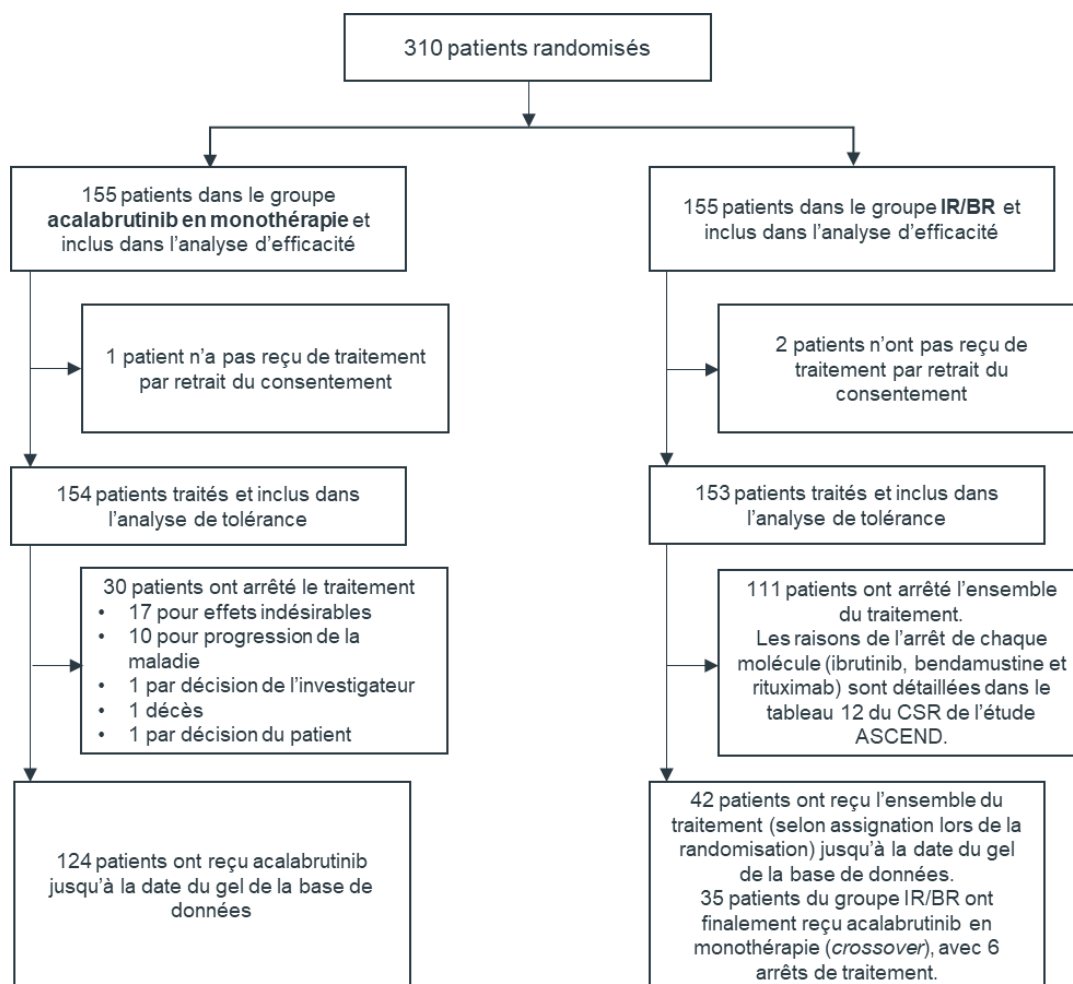
et 307 ont été traités (1 patient du groupe acalabrutinib en monothérapie et 2 patients du groupe IR/BR n'ont pas reçu leur traitement par retrait du consentement).

Dans le groupe contrôle, **la majorité des patients ont été traités par IR (119 patients)** et une minorité par BR (36 patients).

A noter que dans le groupe IR/BR, 35 patients (25,4%) dont la maladie a progressé au cours de l'étude ont changé de traitement par acalabrutinib en monothérapie (population crossover). Il s'agit de 29 patients précédemment traités par IR et 6 patients précédemment traités par BR.

A la date de l'analyse intermédiaire (date du gel de base : 15 janvier 2019), 124 patients (80,0%) du groupe acalabrutinib en monothérapie et 42 patients (35,3%) du groupe IR/BR étaient encore sous traitement.

Figure 5 : Disposition des patients (population ITT) - Etude ASCEND.



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient dans l'ensemble comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 68 ans dans le groupe acalabrutinib et de 67 ans dans le groupe IR/BR. La majorité des patients était des hommes (67,1%), d'origine européenne (92,3%) et avait un ECOG de 0 ou 1 (87,1%).

Le délai médian entre le diagnostic initial de LLC et la randomisation était d'environ 79,0 mois (85,3 mois pour le groupe acalabrutinib et pour le groupe IR/BR).

En termes de caractéristiques cytogénétiques, 49 patients (15,8%) présentaient une délétion 17p, 83 patients (26,8%) une délétion 11q, 73 patients (23,5%) une mutation TP53 et une majorité des patients présentaient un IGHV non-muté (338 patients ; 63,2%). Au total, 272 (87,7%) patients présentaient au moins une de ces caractéristiques associées à un mauvais pronostic.

La proportion de patients du groupe acalabrutinib (53%) ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement était un peu plus élevée que dans le groupe IR/BR (43%). Le nombre médian de lignes antérieures était de 1 (1-8) dans le groupe acalabrutinib et de 2 (1-10) dans le groupe IR/BR. Dans les deux groupes, les traitements antérieurs préalablement reçus étaient : des agents alkylants autre que la bendamustine (85,2%), des anticorps monoclonaux anti CD20 (80,3%), des analogues de la purine (68,7%), la bendamustine (30,6%), une greffe de cellules souches (0,6%), autres (4,8%).

A noter que les patients ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de BCL-2 ou par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (BCR) étaient exclus de l'étude (critères d'exclusion).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ASCEND

	acalabrutinib (N = 155)	IR/BR (N = 155)	Total (N = 310)
Age, années			
Médiane (min ; max)	68 (32 ; 89)	67 (34 ; 90)	67 (32 ; 90)
Tranches d'âge, n (%)			
<65 ans	58 (37,4)	57 (36,8)	115 (37,1)
≥65 ans	97 (62,6)	98 (63,2)	195 (62,9)
<75 ans	121 (78,1)	124 (80,0)	245 (79,0)
≥75 ans	34 (21,9)	31 (20,0)	65 (21,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	108 (69,7)	100 (64,5)	208 (67,1)
Femmes	47 (30,3)	55 (35,5)	102 (32,9)
Région, n (%)			
Amérique du nord	8 (5,2)	9 (5,8)	17 (5,5)
Europe de l'ouest	32 (20,6)	33 (21,3)	65 (21,0)
Europe centrale et de l'est	99 (63,9)	99 (63,9)	198 (63,9)
Australie / Nouvelle Zélande	9 (5,8)	7 (4,5)	16 (5,2)
Asie	7 (4,5)	7 (4,5)	14 (4,5)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	58 (37,4)	55 (35,5)	113 (36,5)
1	78 (50,3)	79 (51,0)	157 (50,6)
2	19 (12,3)	21 (13,5)	40 (12,9)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)			
Médiane (min ; max)	85,3 (3,1 ; 314,4)	79,0 (5,0 ; 254,2)	79,0 (3,1 ; 314,4)
Volume ganglionnaire, n (%)			
≥5cm	76 (49,0)	75 (48,4)	151 (48,7)
Stade de Rai, n (%)			
0	2 (1,3)	4 (2,6)	6 (1,9)
I	39 (25,2)	32 (20,6)	71 (22,9)
II	49 (31,6)	54 (34,8)	103 (33,2)
III	21 (13,5)	18 (11,6)	39 (12,6)
IV	44 (28,4)	46 (29,7)	90 (29,0)
Délétion du gène 17p, n (%)			
Oui	28 (18,1)	21 (13,5)	49 (15,8)
Délétion du gène 11q, n (%)			
Oui	39 (25,2)	44 (28,4)	83 (26,8)
IGHV non muté, n (%)			
Oui	118 (76,1)	125 (80,6)	243 (78,4)
Mutation TP53, n (%)			
Oui	39 (25,2)	34 (21,9)	73 (23,5)
Délétion du gène 17p et mutation TP53, n (%)			
Oui	22 (14,2)	13 (8,4)	35 (11,3)
Délétion du gène 17p ou 11q et mutation TP53, n (%)			
Oui	79 (51,0)	78 (50,3)	157 (50,6)
Délétion du gène 17p et 11q et mutation TP53 ou IGHV non muté, n (%)			
Oui	135 (87,1)	137 (88,4)	272 (87,7)

Taux de B2-microglobuline, n (%)			
≤3,5 mg/L	32 (20,6)	25 (16,1)	57 (18,4)
Cytopénie à l'inclusion, n (%)			
Neutropénie (≤1,5x10 ⁹ /L)	14 (9,0)	9 (5,8)	23 (7,4)
Anémie (Hb ≤11 g/dL)	49 (31,6)	46 (29,7)	95 (30,6)
Thrombopénie (≤100x10 ⁹ /L)	57 (36,8)	57 (36,8)	114 (36,8)
Pancytopénie	4 (2,6)	4 (2,6)	8 (2,6)
Au moins une des trois	85 (54,8)	80 (51,6)	165 (53,2)
Symptômes constitutionnels, n (%)			
Tout symptôme constitutionnel	91 (58,7)	97 (62,6)	188 (60,6)
Perte de poids	8 (5,2)	15 (9,7)	23 (7,4)
Fièvre	8 (5,2)	8 (5,2)	16 (5,2)
Sueurs nocturnes	81 (52,3)	84 (54,2)	165 (53,2)
Fatigue	20 (12,9)	25 (16,1)	45 (14,5)
Nombre de traitement antérieur			
1	82 (52,9)	67 (43,2)	149 (48,1%)
2	40 (25,8)	46 (29,7)	86 (27,7%)
3	17 (11,0)	24 (15,5)	41 (13,2%)
≥ 4	16 (10,3)	18 (11,6)	34 (11,0%)
Médiane (min ; max)	1 (1-8)	2 (1-10)	2 (1-10)
Traitements antérieurs			
Analogues des purines	109 (70,3%)	104 (67,1%)	213 (68,7%)
Agents alkylants (autre que Bendamustine)	133 (85,8%)	131 (84,5%)	264 (85,2%)
Ac anti-CD20	130 (83,9%)	119 (76,8%)	249 (80,3%)
Transplantation cellules souches	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)
Autres	9 (5,8%)	6 (3,9%)	15 (4,8%)

Source : CSR de l'étude ASCEND

► Critères de jugement principal : survie sans progression (SSP évaluée par le CRI)

Les résultats présentés sont ceux de la première analyse intermédiaire prévue au protocole réalisée à la date de *cut-off* du 15/01/2019 et devenue analyse principale du fait de la significativité des résultats sur le critère de jugement principal (SSP). A cette date, le suivi médian était de 16,1 mois dans le groupe acalabrutinib et de 15,7 mois dans le groupe IR/BR.

A cette date, après l'observation de 95²⁸ événements de progression sur les 119 événements attendus pour l'analyse finale (80% de maturité des données), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe *acalabrutinib* en monothérapie et a été de 16,5 mois dans le groupe IR/BR. La supériorité du traitement par acalabrutinib en monothérapie a été démontrée par rapport au groupe IR/BR (HR=0,31 ; IC_{95%} [0,20 ; 0,49] ; p<0,0001 inférieur au p de 0,0242 préspecifié selon Lan de Mets).

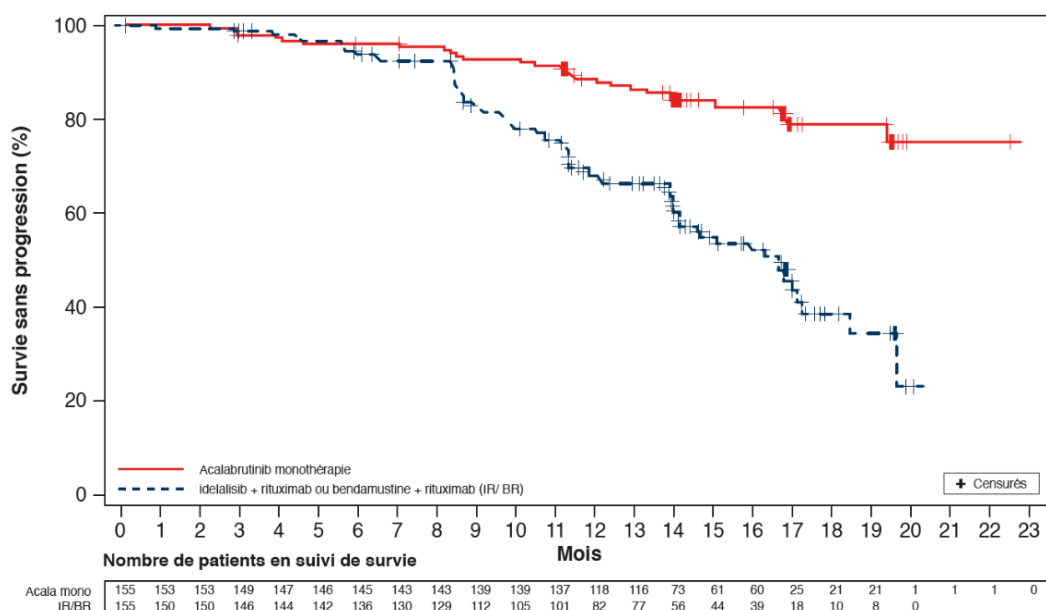
Cette analyse intermédiaire statistiquement significative a été considérée comme l'analyse finale de l'étude.

Tableau 9 : Analyse intermédiaire de la SSP par CRI entre les groupes acalabrutinib et IR/BR (population ITT) - Etude ASCEND

N de patients (%)	<i>acalabrutinib</i> (N=155)	IR/BR (N=155)
Evénements	27 (17,4%)	68 (43,9%)
<i>Décès</i>	8 (5,2%)	9 (5,8%)
<i>Progression de la maladie</i>	19 (12,3%)	59 (38,1%)
SSP (mois)		
Médiane [IC _{95%}]	NE [NE ; NE]	16,5 [14,0 ; 17,1]
Analyse stratifiée	HR = 0,31 ; IC_{95%} [0,20 ; 0,49] ; p<0,0001	
Analyse non-stratifiée	HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,19 ; 0,48] ; p<0,0001	

²⁸ Il était prévu au protocole que l'analyse intermédiaire de la survie sans progression soit réalisée après l'observation de 79 événements (progression ou décès).

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par CRI, critère de jugement principal (population ITT) – Etude ASCEND



Analyses en sous-groupes

A titre informatif, les résultats descriptifs sur la survie sans progression dans différents sous-groupes en fonction de l'âge, de l'ethnie, du sexe, de la région géographique, de la présence d'une ou des anomalies chromosomiques et de l'état de la maladie à l'inclusion sont présentés en annexe. Des résultats cohérents ont été suggérés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés ou non au protocole (cf. annexe).

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre que ceux observés dans l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre prédéfini.

- **Le taux de réponse objective**

Les taux de réponse objective ont été respectivement de 81,3% et de 75,5% dans les groupes *acalabrutinib* en monothérapie et IR/BR, avec une différence intergroupe de 5,8% (p=NS).

L'absence de démonstration d'une différence en termes de TRO pour la comparaison du groupe *acalabrutinib* en monothérapie par rapport au groupe IR/BR ayant interrompu l'analyse hiérarchique, le critère suivant de survie globale est donc rapporté à visée descriptive :

Après un suivi médian de 16,1 mois dans le groupe *acalabrutinib* en monothérapie et de 15,7 mois dans le groupe IR/BR, la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des groupes de traitement.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les principaux critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- **Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur** : la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe *acalabrutinib* et était de 16,2 mois dans le groupe IR/BR ;
- **Délai jusqu'à un l'instauration d'un nouveau traitement pour la LLC (TTNT)** : le temps médian n'était pas atteint dans les deux groupes ;

- **Variation des score FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 et EQ-5D (qualité de vie) :** Les résultats sur ces critères sont présentés au paragraphe 8.2 dédié à la qualité de vie.

7.1.3 Autres données (Meta-analyse en réseau)

Le laboratoire a fourni le rapport d'une méta-analyse bayésienne en réseau (non publiée) comparant les différentes options de traitements médicamenteux dans la prise en charge de la LLC en première ligne, et chez les patients réfractaires ou en rechute (R/R).

Méthodologie de la Méta-analyse en réseau

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité en termes de survie sans progression et survie globale de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obintuzumab par rapport à différents comparateurs utilisés en monothérapie ou en association chez des patients atteints d'une LLC en première ligne et inéligible à un traitement par chimiothérapie avec fludarabine, et chez les patients réfractaires ou en rechute (R/R).

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les bases : MEDLINE, EMBASE, et Cochrane jusqu'en août 2019 pour les patients atteints d'une LLC en première ligne et pour les patients réfractaires ou en rechute (R/R).

Cette méta-analyse en réseau a inclus au final neuf études comparatives en première ligne de traitement (COMPLEMENT-1, RESONATE-2, CAM307, ILLUMINATE, ALLIANCE, MaBLé, CLL11, ELEVATE and CLL-14) et huit études comparatives chez les patients réfractaires ou en rechute (R/R) dont l'étude ASCEND.

Une recherche des potentiels modificateurs de l'effet du traitement a été réalisée. Des comparaisons indirectes bayésiennes ont ensuite été réalisées pour la SSP et la SG au sein des deux populations de patients.

Résultats de la Méta-analyse en réseau

- En première ligne de traitement dans la LLC

Il est rapporté en termes de survie sans progression, dans la population des patients atteints de LLC traités en première ligne que les patients traités par acalabrutinib en monothérapie présentaient un risque plus faible de progression en comparaison aux patients traités par chimiothérapie et par l'association vénétoclax / obintuzumab. Les résultats sur la SSP n'ont pas montré de différence concernant l'acalabrutinib en monothérapie comparativement aux différents schémas thérapeutiques à base d'ibrutinib. De plus, les résultats sur la SSP ont montré une amélioration significative en faveur de l'association AO comparativement à l'ensemble des comparateurs inclus dans le réseau, incluant l'acalabrutinib seul.

Les résultats sur la SG n'ont pas montré de différence en faveur de l'acalabrutinib en monothérapie et en association comparativement aux autres traitements.

- Chez les patients LLC réfractaires ou en rechute

Les résultats sur la SSP n'ont pas montré de différence entre l'acalabrutinib en monothérapie et l'ibrutinib, l'association vénétoclax / rituximab et l'association Idelalisib / bendamustine / rituximab. L'acalabrutinib en monothérapie a été associé à un risque plus faible de survenue d'un événement de SSP en comparaison à l'ofatumumab en monothérapie et aux associations idelalisib / ofatumumab et bendamustine / rituximab. Enfin, il n'y avait pas de différences significatives dans le risque de décès entre l'acalabrutinib en monothérapie et les comparateurs.

Concernant la réalisation de la cette méta-analyse en réseau, les réserves suivantes peuvent être émises :

- le choix des comparateurs est discutable, en particulier pour les patients en première ligne de traitement dans la LLC pour lesquels les comparateurs diffèrent en fonction de facteurs pronostics tels que la présence ou non de certaines mutations ((del)17p, TP53), et/ou les comorbidités des patients et compte tenu de l'indication revendiquée.

- l'exhaustivité des études disponibles ayant évalué les molécules d'intérêts dans la LLC en première ligne de traitement et en rechute ou réfractaire n'est pas garantie dans la mesure où la recherche notamment de registres n'a pas été effectuée.
- la qualité des études sélectionnées n'a pas été analysée de façon détaillée dans le rapport, et en particulier le degré de complétude (le pourcentage de données manquantes) et/ou comment la gestion ou le remplacement de ce type de données ont été effectués,
- la discussion sur les modificateurs d'effet identifiés ne permet pas d'écarter une différence entre les études et de conclure à l'hypothèse de transitivité compte tenu de l'hétérogénéité en termes de caractéristiques (comorbidités, mutations, âge des patients) des patients inclus dans les études ou des différences de doses et régimes dans les études.
- les traitements antérieurs reçus par les patients ont différé entre les études, pouvant générer une interaction avec l'effet du traitement,
- des analyses de robustesse et de sensibilité suggèrent une instabilité des résultats et ne permettent pas de valider les hypothèses nécessaires pour tenir compte des différences entre les études,
- le critère de jugement principal de survie sans progression a été évalué différemment lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert ou par un comité de relecture indépendant) et de nombreux essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de SG, n'étaient pas atteintes ou indisponibles.
- aucune mise en perspective en termes de tolérance pour ces traitements n'a été proposée dans cette comparaison indirecte.

Au total, les résultats disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les traitements entre eux et de quantifier formellement l'apport de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab par rapport à l'ensemble des traitements de prise en charge disponibles en France dans les différentes indications revendiquées.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans les deux études ELEVATE-TN et ASCEND comme un critère de jugement exploratoire, à l'aide d'un questionnaire sur la fatigue chez les patients atteints de cancer et d'autres maladies chronique (FACIT-Fatigue²⁹) et d'un questionnaire plus général via les deux questionnaires EORTC QLQ-C30³⁰ et (EQ-5D ou EQ-5D-3L³¹).

Ces scores de qualité de vie ont suggéré globalement des valeurs similaires entre les groupes de traitement tout au long de la période d'observation.

Ces résultats sont cependant considérés comme exploratoires compte tenu notamment du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole.

En conséquence, aucune conclusion formelle ne peut être rendue sur la qualité de vie.

²⁹ Ce questionnaire comprend 13 items et donne un score de fatigue, le Global Fatigue Score (GFS), où des scores élevés indiquent un meilleur fonctionnement ou une fatigue réduite. Le score est coté de 0 (le score le plus mauvais) à 52 (score le meilleur), une différence positive indiquant une amélioration. Une différence de 3-4 points est considérée comme cliniquement pertinente

³⁰ L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

³¹ Les questionnaires EQ-5D et EQ-5D-3L (EuroQoL five-dimensional 3 level instrument) ont été conçus comme un outil générique normalisé international pour décrire et évaluer la qualité de vie. Ils comprennent les domaines de base communs à la mesure générique de l'état de santé : mobilité, auto-soins, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression. Les 5 domaines permettent le calcul d'un indice d'utilité compris entre 0 (le pire) et 1 (le meilleur).

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ELEVATE-TN

La population de tolérance est définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude. Sur les 535 patients randomisés, 178 patients dans le groupe AO, 179 patients dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et 169 dans le groupe O-C1b étaient inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

La durée médiane d'exposition à l'acalabrutinib a été de 27,7 mois dans les groupes AO et acalabrutinib en monothérapie et de 5,6 mois dans le groupe O-C1b pour l'exposition à l'obinutuzumab.

► Evénements indésirables

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 96,1% des patients du groupe AO, 95,0% des patients du groupe acalabrutinib en monothérapie et 98,8% des patients du groupe O-C1b

- Dans le groupe AO, les EI les plus fréquents (> 20% des patients) étaient les suivants : céphalées (39,9%), diarrhée (38,8%), neutropénie (31,5%), fatigue (28,1%), contusion (23,6%), arthralgie (21,9%), toux (21,9%), infection des voies respiratoires supérieures (21,3%) et nausées (20,2%).
- Dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, les EI les plus fréquents (> 20% des patients) étaient les suivants : céphalées (36,9%), diarrhée (34,6%) et nausées (22,3%).
- Dans le groupe O-C1b, les EI les plus fréquents (> 20% des patients) étaient les suivants : neutropénie (45,0%), réaction liée à la perfusion (39,6%), nausées (31,4%), diarrhée (21,3%) et fièvre (20,7%).

► Evénements indésirables graves (EIG)

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes avec acalabrutinib, [groupe AO (38,8%) et acalabrutinib en monothérapie (31,8%)] par rapport au groupe contrôle O-C1b (21,9%).

- Dans le groupe AO, 69 patients (38,8%) présentaient au moins un EIG, avec principalement une pneumopathie (12 patients (6,7%)) ou des réactions au site de perfusion (4 patients (2,2%)).
- Dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, 57 patients (31,8%) présentaient au moins un EIG, avec principalement une pneumopathie (5 patients (2,8%)) ou une anémie (4 patients (2,2%)).
- Dans le groupe O-C1b, 37 patients (21,9%) présentaient au moins un EIG, avec principalement un syndrome de lyse tumorale (8 patients (4,7%)), une neutropénie fébrile (7 patients (4,1%)) ou une pneumopathie (3 patients (1,8%)).

► Evénements indésirables de grades ≥ 3

Une proportion plus faible d'EI de grade 3 ou plus a été rapportée dans le groupe acalabrutinib en monothérapie par rapport aux groupes avec association (groupes AO et O-C1b) avec respectivement 49,7%, 70,2% et 69,8% des patients. L'événement indésirable de grades ≥ 3 le plus fréquemment rapporté était la neutropénie (respectivement 9,5%, 29,8% et 41,4% des patients des groupes acalabrutinib en monothérapie, AO et O-C1b).

► Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total, 19 patients (10,7%) du groupe AO et 17 patients (9,5%) du groupe acalabrutinib en monothérapie ont arrêté acalabrutinib à cause d'un EI (dont respectivement 12 et 16 en raison d'EI de grade 3). Cette proportion est sensiblement plus faible par rapport à celle des patients ayant arrêté le chlorambucil dans le groupe O-C1b 24 patients (14,2%).

► Décès

Au total, 8 décès (4,5%) dans le groupe AO, 12 décès (6,7 %) dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et 13 décès (7,7 %) dans le groupe O-Clb ont été rapportés (soit dans les 30 jours suivant la dernière dose, soit plus de 30 jours après la dernière dose).

La cause de décès la plus fréquente dans tous les groupes de traitement était un EI, signalé chez 2,2%, 3,4% et 5,9% des patients des groupes AO, acalabrutinib en monothérapie et O-Clb, respectivement. Le syndrome de Richter a été la cause de deux décès dans le groupe AO, 1 décès dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et un décès dans le groupe O-Clb.

► Evénements d'intérêt clinique particulier (ECI)

Dans le groupe AO, les ECI les plus fréquents ($\geq 25\%$ des patients) étaient : les infections (69,1%), les hémorragies (42,7%), les leucopénies (33,1%), les neutropénies (33,1%).

Dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, les ECI les plus fréquents ($\geq 25\%$ des patients) étaient : les infections (65,4%) et les hémorragies (39,1%).

Dans le groupe O-Clb, les ECI les plus fréquents ($\geq 25\%$ des patients) étaient : les leucopénies (49,7%), les neutropénies (49,1%) et les infections (43,8%).

L'analyse des ECI a montré que 14% des patients des groupes AO et acalabrutinib en monothérapie ont rapporté un événement cardiaque (7,7% dans le groupe O-Clb) dont une fibrillation auriculaire rapportée chez 3,4% et 3,9% des patients, respectivement (0,6% dans le groupe O-Clb).

Les hémorragies et les infections ont également été rapportés plus fréquemment chez les patients des groupes AO (respectivement 42,7% et 69,1%) et acalabrutinib en monothérapie (39,1% et 65,4%) par rapport au groupe O-Clb (11,8% et 43,8%).

Tableau 10 : Evénements indésirables dans l'étude ELEVATE-TN

El, n (%)	AO (N=178)	acalabrutinib monothérapie (N=179)	O-Clb (N=169)
Nombre de patients avec au moins un EI, n (%)			
Tout EI, n (%)	171 (96,1)	170 (95,0)	167 (98,8)
EI de grades ≥ 3	125 (70,2)	89 (49,7)	118 (69,3)
EI graves (EIG)	69 (38,8)	57 (31,8)	37 (21,9)
EI liés au traitement	144 (80,9)	118 (65,9)	154 (91,1)
EI aboutissant au décès du patient	5 (2,8)	6 (3,4)	4 (2,4)
EI conduisant à un arrêt du traitement			
acalabrutinib	19 (10,7)	17 (9,5)	-
obinutuzumab	11 (6,2)	-	10 (5,9)
chlorambucil	-	-	24 (14,2)

Transformation de Richter :

Durant la période de l'étude, il y a eu 1 cas de transformation de Richter rapporté dans chaque groupe avec association (groupes AO et O-Clb) et 5 cas rapportés dans le groupe acalabrutinib en monothérapie.

7.3.1.2 Etude ASCEND

La population de tolérance est définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude. Sur les 310 patients randomisés, 307 étaient inclus dans la population d'analyse de la tolérance (154 patients dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et 153 patients dans le groupe IR/BR dont une majorité ayant reçu l'association IR).

La durée médiane d'exposition à acalabrutinib a été de 15,7 mois dans le groupe de traitement acalabrutinib en monothérapie. La durée médiane d'exposition a été dans le groupe IR (11,5 mois

pour l'idelalisib et 5,5 mois pour le rituximab) et dans le groupe BR (5,6 mois pour le bendamustine et 5,5 mois pour le rituximab).

► **Événements indésirables**

Les patients ont eu au moins 1 EI au cours de l'étude, chez respectivement 93,5%, 99,2% et 80,0% des patients dans les groupes de traitement par acalabrutinib, IR et BR.

Dans le groupe acalabrutinib, les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) étaient les suivants : céphalées (22,1%), neutropénie (19,5%), diarrhées (18,2%), anémie (14,9%), toux (14,9%), infection des voies respiratoires supérieures (14,3%), fièvre (12,3%), thrombocytopénie (11,0%), pneumonie (10,4%) et infections des voies respiratoires (10,4%).

Chez les patients traités par l'association IR, les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) étaient les suivants : diarrhées (46,6%), neutropénie (44,9%), fièvre (17,8%), toux (15,3%), infection des voies respiratoires supérieure (14,4%), thrombocytopénie (13,6%), rash (13,6%), nausées (12,7%), pneumonie (11,9%) et augmentation de l'ALAT (11,9%).

Chez les patients traités par l'association BR, les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) étaient les suivants : neutropénie (34,3%), fatigue (22,9%), réaction liée à la perfusion (22,9%), nausées (20,0%), fièvre (17,1%), constipation (14,3%), diarrhées (14,3%), thrombocytopénie (14,3%), anémie (11,4%) et infection des voies respiratoires supérieure (11,4%).

► **Événements indésirables graves (EIG)**

Dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, 44 patients (28,6%) ont eu au moins un EIG, le plus souvent une pneumopathie (8 patients (5,2%)) ou une fibrillation auriculaire (3 patients (1,9%)). La majorité des EIG rapportés étaient des EIG de grades ≥ 3 .

Dans le groupe IR/BR, 66 patients (55,9%) traités par IR et 9 patients (25,7%) traités par BR ont eu au moins un EIG. Chez les patients traités par l'association IR, les EIG les plus fréquents étaient la diarrhée (16 patients, 13,6%), la pneumopathie (10 patients, 8,5%), la fièvre (8 patients, 6,8%), l'anémie (4 patients, 3,4%) et la colite et pneumopathie à pneumocoques chez 3 patients chacun (2,5%). Aucun EIG n'a été rapporté chez plus d'un patient ayant reçu l'association BR. La majorité des EIG du groupe IR/BR étaient des EIG de grades ≥ 3 .

► **Événements indésirables de grades ≥ 3**

Une proportion plus faible d'EI de grade 3 ou plus a été rapportée dans le groupe acalabrutinib en monothérapie que dans le groupe IR (49,4% versus 89,9%, respectivement). Une proportion comparable d'EI de grade 3 ou plus a été rapportée entre les groupes acalabrutinib en monothérapie et BR (49,4% et 48,6%, respectivement). Les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents dans les trois groupes (acalabrutinib, IR, et BR respectivement) ont été la neutropénie (15,6%, 39,8%, et 31,4%), et l'anémie (11,7%, 6,8%, et 8,6%).

► **Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement**

Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés respectivement chez 16 (10,4%), 62 (52,5%), et 6 (17,1%) des patients dans les groupes acalabrutinib, IR et BR.

Dans le groupe acalabrutinib, 14 des 16 patients ayant des EI qui ont conduit à l'interruption du traitement par acalabrutinib ont rapporté des EI de grades ≥ 3 . Six de ces EI ont été rapportés comme étant liés au traitement par acalabrutinib, y compris des tumeurs cérébrales malignes (de grade 4) et des événements indésirables de grade 3 : insuffisance cardiaque congestive, carcinome urothélial, cytopénie, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et hépatite B.

Parmi les patients ayant reçu l'association idelalisib / rituximab (IR), 59 (50,0%) ont eu des EI qui ont conduit à l'arrêt de l'idelalisib, dont 39 (33,1%) patients avec des événements indésirables de grade ≥ 3 . Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'idelalisib ont été la diarrhée (14 patients, 11,9%), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (5 patients, 4,2%), la pneumopathie, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (4 patients, 3,4% chacun), la colite, la fibrose pulmonaire interstitielle et la pneumopathie (3 patients, 2,5% chacun).

Parmi les patients qui ont reçu l'association bendamustine / rituximab (BR), 4 (11,4%) ont eu des EI qui ont conduit à l'arrêt de la bendamustine, dont 2 (5,7%) patients avec des événements de grades ≥ 3 .

Dans le groupe de traitement IR/BR, la pneumopathie était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du rituximab (3 patients, 2,0 %), suivie par les réactions au site de perfusion (2 patients, 1,3 %).

► Décès

Au total, à la date du gel de la base de données de l'étude ASCEND du 15 janvier 2019, 15 patients (9,7 %) ayant reçu acalabrutinib et 18 patients (11,8 %) ayant reçu IR ou BR (dont trois patients décédés après avoir switchés du groupe IR dans le groupe acalabrutinib) étaient décédés.

La cause de décès la plus fréquente dans tous les groupes de traitement était un EI, rapporté respectivement chez 5,2 %, 7,6 % et 11,4 % des patients des groupes acalabrutinib, IR et BR.

► Événements d'intérêt clinique particulier (ECI)

La plupart des patients qui ont reçu un traitement par acalabrutinib, IR ou BR ont rapporté des ECI (82,5 %, 95,8 % et 74,3 % respectivement).

Les ECI survenus chez plus de 10% des patients ayant reçu de l'acalabrutinib, comprenaient des infections (56,5 %), des hémorragies (26,0 %), des leucopénies (21,4 % ; tous les événements étaient des neutropénies), des anémies (14,9 %), des thrombopénies (14,3 %), des événements cardiaques (13,0 %) et des tumeurs malignes secondaires (11,7 %).

Les ECI survenus chez plus de 10 % des patients ayant reçu l'association IR comprenaient des infections (65,3 %), des leucopénies (53,4 % ; dont 50,8 % avec une neutropénie), une hépatotoxicité (28,0 %) et des thrombopénies (16,9 %).

Les ECI survenus chez plus de 10 % des patients ayant reçu l'association BR comprenaient des infections (48,6 %), des leucopénies (37,1 % ; tous les événements étaient des neutropénies), des thrombopénies (17,1 %) et des anémies (11,4 %).

Parmi les ECI, l'analyse a montré qu'un événement cardiaque a été rapporté chez 13,0%, 7,6% et 8,6% des patients des groupes acalabrutinib en monothérapie, IR et BR, respectivement, dont une fibrillation auriculaire rapportée chez 5,2%, 3,4% et 2,9% des patients, respectivement. Les autres événements cardiaques rapportés chez plus ≥ 3 patients du groupe acalabrutinib en monothérapie étaient les suivants : palpitations et insuffisance cardiaque. Tous les autres événements cardiaques ont été rapportés chez un ou deux patients.

Les hémorragies (26%, 7,6% et 5,7%), les anémies (14,9%, 8,5% et 11,4%) et les seconds cancers primitifs (11,7%, 2,5% et 2,9%), quel que soit le grade de sévérité, ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe de patients ayant reçu acalabrutinib en monothérapie, par rapport aux patients ayant reçu IR ou BR.

Tableau 11 : Événements indésirables de l'étude ASCEND

EI, n (%)	acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR N=35)
Nombre de patients avec au moins un EI, n (%)			
Tous EI	144 (93,5)	117 (99,2)	28 (80,0)
EI de grades ≥ 3	76 (49,4)	106 (89,8)	17 (48,6)
EI de grade 5	6 (3,9)	5 (4,2)	2 (5,7)
EI grave (EIG)	44 (28,6)	66 (55,9)	9 (25,7)
EI lié au traitement	101 (65,6)	111 (94,1)	24 (68,6)
EI aboutissant à un décès	6 (4,0)	5 (4,2)	2 (5,7)
EI conduisant à un arrêt de traitement	16 (10,4)	62 (52,5)	6 (17,1)
<i>acalabrutinib seul</i>	16 (10,4)	-	-
<i>rituximab seul</i>	-	5 (4,2)	3 (8,6)
<i>bendamustine seul</i>	-	-	1 (2,9)
<i>idelalisib seul</i>	-	49 (41,5)	-
<i>bendamustine et rituximab</i>	-	-	3 (8,6)
<i>idelalisib et rituximab</i>	-	10 (8,5)	-

Transformation de Richter :

Durant la période de l'étude, il y a eu respectivement 4 cas de transformation de Richter rapporté dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, 4 cas dans le groupe IR et 1 cas dans le groupe BR.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) de CALQUENCE (*acalabrutinib*) validé le 21 août 2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hémorragie- Infections- Anémie- Leucopénie- Thrombopénie- Seconde tumeur primaire- Fibrillation/flutter auriculaire
Risques importants potentiels	<i>Sans objet</i>
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance à long terme- Utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère

7.3.3 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues de *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) couvrant la période du 31 octobre 2018 au 30 avril 2020.

Le profil de tolérance présenté dans le RCP est le suivant.

« Résumé du profil de tolérance (cf. rubrique 4.8 du RCP)

Sur les 1 040 patients traités par CALQUENCE en monothérapie, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) étaient les suivants : infection (66,7 %), céphalées (37,8 %), diarrhée (36,7 %), hématomes (34,1 %), douleurs musculo-squelettiques (33,1 %), nausées (21,7 %), fatigue (21,3 %), toux (21 %) et rash (20,3 %). Les effets indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient les suivants : infection (17,6 %), leucopénie (14,3 %) neutropénie (14,2 %) et anémie (7,8 %).

Sur les 223 patients traités par CALQUENCE en association, les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) étaient les suivants : infection (74 %), douleurs musculo-squelettiques (44,8 %), diarrhée (43,9 %), céphalées (43 %), leucopénie (31,8 %), neutropénie (31,8 %), toux (30,5 %), fatigue (30,5 %), arthralgie (26,9 %), nausées (26,9 %), étourdissements (23,8 %) et constipation (20,2 %). Les effets indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient les suivants : leucopénie (30 %), neutropénie (30 %), infection (21,5 %), thrombopénie (9 %) et anémie (5,8 %).

[...]

Description d'effets indésirables particuliers

Arrêts de traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Sur les 1 040 patients traités par CALQUENCE en monothérapie, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 9,3 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumopathie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 4,2 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de réactivation de l'hépatite B, de sepsis et de diarrhée.

Sur les 223 patients traités par CALQUENCE en association, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 10,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas

de pneumopathie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 6,7 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie, de diarrhée et de vomissements.

Sujets âgés

Sur les 1 040 patients des études cliniques sur CALQUENCE en monothérapie, 41 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 22 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 223 patients des études cliniques sur CALQUENCE en association avec l'*obinutuzumab*, 47 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 26 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

[...]

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont présentés dans le RCP (cf. rubrique 4.4 du RCP) concernant les EI suivants :

Hémorragies

Infections

Cytopénies

Seconds cancers primitifs

Fibrillation auriculaire »

07.4 Données d'utilisation

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) a été octroyée le 09/07/2020 pour l'acalabrutinib dans l'indication suivante :

« Acalabrutinib est indiqué chez des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en monothérapie ou en association à l'*obinutuzumab*, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib. »

Cette indication diffère de celle de l'AMM de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) qui est indiqué :

- « en monothérapie ou en association avec l'*obinutuzumab*, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
- en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur »

A la date du 21 octobre 2020, une demande d'inclusion dans l'ATUc a été faite auprès du laboratoire pour 20 patients, dont 2 patients qui étaient déjà en ATU nominative. Au final, 19 patients ont été acceptés dans l'ATUc et 1 patient a été refusé pour la raison suivante : « Patient ayant une délétion 17p et/ou une mutation du gène TP53 ».

Les données définitives d'efficacité et de pharmacovigilance n'étant pas encore disponibles, seules les données sur les indications de traitement sont rapportées par le laboratoire.

Les indications de traitement dans l'ATUc ont été :

- En monothérapie chez 13 patients (68,4 %)
 - « Patient non précédemment traité et non porteur d'une délétion 17p et/ou d'une mutation du gène TP53 inéligible à un traitement par fludarabine pleine dose » pour 3 patients (23,1 %)
 - « Patient intolérant à ibrutinib » pour 8 patients (61,5 %)
 - « Patient inéligible à ibrutinib » pour 2 patients (15,4 %).

- En association avec *obinutuzumab* chez 6 patients (31,6 %)

07.5 Résumé & discussion

CALQUENCE (acalabrutinib) a obtenu l'AMM dans l'indication :

« 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.³²»

La demande d'inscription de CALQUENCE (acalabrutinib) repose sur deux études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique :

- En 1^{ère} ligne de traitement : une étude de phase III (ELEVATE-TN), ouverte, randomisée, réalisée chez 535 patients précédemment non traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab et chlorambucil, en termes de survie sans progression.
- En 2^{ème} ligne et plus : une étude de phase III (ASCEND), ouverte, randomisée versus un traitement au choix de l'investigateur (idelalisib et rituximab, ou bendamustine et rituximab), réalisée chez 310 patients réfractaires ou en rechute ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport au traitement de choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression.
- une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (cf. rubrique « 7.1.3 Autres données »).

7.5.1 LLC chez des patients non préalablement traités (Etude ELEVATE-TN)

Les patients de cette étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ELEVATE-TN) ont été randomisés selon un ratio (1 :1 :1) en 3 groupes pour recevoir l'association acalabrutinib et obinutuzumab (n=179), acalabrutinib en monothérapie (n=179), ou l'association obinutuzumab et chlorambucil (n=177). Les patients inclus étaient âgés de 65 ans ou plus ou entre 18 et 65 ans avec des pathologies co-existantes (score CIRS-G >6 ou clairance de la créatinine comprise entre 30 et 69 mL/min). La proportion de patients considérée avec au moins une de ces caractéristiques cytogénétiques (dél 17p, dél 11d, mutation TP53 ou IGVH non muté), associées à un mauvais pronostic, variait selon les groupes de 65,4% à 72,9% des patients. Les patients du groupe O-C1b étaient autorisés à switcher dans le groupe recevant l'acalabrutinib en monothérapie (A) jusqu'à la progression de la maladie.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats sont issus de l'analyse intermédiaire (analyse principale).

La survie sans progression évaluée par un CRI pour la comparaison du groupe (AO) *versus* le groupe contrôle O-C1b était le critère de jugement principal de l'étude ELEVATE-TN, et pour la comparaison du groupe acalabrutinib en monothérapie *versus* le groupe contrôle O-C1b, ce critère de jugement a été évalué comme un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

La supériorité sur la survie sans progression a ainsi été démontrée dans le groupe acalabrutinib et obinutuzumab (AO) *versus* le groupe O-C1b (HR = 0,10 ; IC_{95%}, [0,06-0,17], p < 0.0001), ainsi que dans le groupe acalabrutinib en monothérapie (A) *versus* groupe O-C1b (HR = 0,20 ; IC_{95%}, [0,13-

³² Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « CALQUENCE est indiqué :

- en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :
 - Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose,
 - Soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur », la Commission rend un avis dans l'entière de l'AMM.

0,30], $p < 0.0001$). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe AO et acalabrutinib en monothérapie et était de 22,6 mois dans le groupe O-CIb.

En termes de taux de réponse objective (TRO, critère de jugement secondaire hiérarchisé), la supériorité du groupe acalabrutinib et obinutuzumab (AO) *versus* le groupe O-CIb a été démontrée avec respectivement un TRO de 93,9% et 78,5% dans les groupes AO et O-CIb ($p < 0,0001$).

En revanche, la supériorité entre le groupe acalabrutinib en monothérapie *versus* O-CIb en termes de TRO, n'a pas été démontrée ($p=NS$).

Compte tenu de l'interruption de la séquence hiérarchique, en amont de la démonstration sur le critère de jugement de la survie globale (que ce soit en association ou en monothérapie dans le groupe acalabrutinib *versus* O-CIb), l'analyse de ce critère ne peut être considérée et aucune conclusion formelle ne peut être rendue sur la qualité de vie.

► Tolérance

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés, associés à l'acalabrutinib dans les deux groupes de traitement, étaient la diarrhée et les céphalées.

Des EI graves (EIG) sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par acalabrutinib (38,8% pour le groupe AO et 31,8% pour le groupe acalabrutinib en monothérapie) par rapport au groupe contrôle O-CIb (21,9%).

L'incidence des EI de grades 3 ou plus a été sensiblement plus élevée dans les groupes acalabrutinib et obinutuzumab (AO) et groupe chlorambucil et obinutuzumab (O-CIb) que dans le groupe acalabrutinib en monothérapie respectivement de 70,2%, 69,8% et 49,7%.

Les EIC rapportent un profil de tolérance avec des événements cardiovasculaires (dont les fibrillations auriculaires) et hémorragiques plus fréquents que le groupe contrôle (respectivement 14% pour les groupes acalabrutinib *vs.* 7,7% dans le groupe O-CIb pour les EIC cardiovasculaires, et respectivement 42,7% en association et 39,1% en monothérapie dans le groupe acalabrutinib *vs.* 11,8% dans le groupe O-CIb).

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude ELEVATE-TN a été réalisée en ouvert ce qui peut introduire un biais de suivi en particulier pour des critères subjectifs tels que le recueil des événements indésirables ou de la qualité de vie, ce critère étant de plus évalué de façon exploratoire. A noter toutefois que le critère sur la survie sans progression a été évalué par un comité de revue indépendant.
- S'agissant des données de survie globale :
 - o dans la mesure où la séquence hiérarchique a été interrompue en amont il n'y a pas eu de démonstration d'une supériorité sur la survie globale quel que soit le groupe avec l'acalabrutinib (les données sont immatures et l'analyse ne peut être considérée).
 - o le design de l'étude autorisait un switch possible de patients du groupe O-CIb vers le groupe acalabrutinib en monothérapie (45 patients ont switché) ce qui peut introduire un biais pour l'interprétation des données sur la survie globale. En effet, les analyses de la population ITT incluaient uniquement les données collectées en amont du crossover pour les patients du groupe O-CIb qui ont ensuite reçu acalabrutinib en monothérapie.
- des informations sont manquantes pour le traitement en continu par acalabrutinib associé ou non à l'obinutuzumab notamment sur la tolérance à long terme tel que cité dans le PGR.
- les données spécifiques disponibles dans une partie de la population d'intérêt, recommandée, ayant une mutation cytogénétique associée à un mauvais pronostic (dél17p/TP53) sont issues d'analyses en sous-groupes et correspondent respectivement à 9,2% ((dél)17p) et 11,4% (TP53) des patients inclus. A noter que la présence ou non de mutations (dél17p/TP53) ne faisait pas spécifiquement partie des critères d'inclusion de l'étude.
- le comparateur (O-CIb) est acceptable dans la population d'intérêt, à la date d'inclusion des patients de l'étude compte tenu d'un co-développement, mais n'est néanmoins pas le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle, il est plus discuté chez les patients ayant une mutation cytogénétique associée à un mauvais pronostic (dél17p ou

TP53), pour lesquels une comparaison à l'ibrutinib était attendue (AMM obtenue le 21 octobre 2014).

- Enfin l'étude ELEVATE-TN ne permet pas de conclure formellement sur l'apport de l'obinutuzumab dans le traitement en association à l'acalabrutinib par rapport à l'acalabrutinib en monothérapie en l'absence de comparaison directe entre ces deux groupes. L'intérêt de l'association par rapport à la monothérapie n'est donc pas étayé, et cette association est néanmoins associée à une toxicité plus marquée.

Compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude ELEVATE-TN, et des limites en termes 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 LLC non préalablement traités.

En conséquence, CALQUENCE (acalabrutinib) apporte une réponse seulement partielle au besoin médical partiellement couvert.

7.5.2 LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (étude ASCEND)

L'étude ASCEND est une étude multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert de supériorité comparant l'acalabrutinib en monothérapie par rapport aux associations idelalisib/rituximab (IR) ou bendamustine/rituximab (BR), laissées au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'une LLC, en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Au total, 310 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'acalabrutinib (n=155) 100 mg par voie orale deux fois par jour, et dans le groupe contrôle, selon le choix de l'investigateur, de l'idelalisib (n=119) 150 mg par voie orale deux fois par jour en association à 8 doses de rituximab administrées par voie IV ou l'association bendamustine et rituximab (n=36) administrée par voie IV pendant 6 cycles. Trente-cinq patients (25,4%) du groupe IR/BR dont la maladie a progressé au cours de l'étude ont changé de traitement pour un traitement par acalabrutinib en monothérapie (crossover).

La population de patients inclus dans cette étude avait un âge médian de 67 ans. La majorité des patients était des hommes (67,1%), d'origine européenne (92,3%) et avaient un ECOG de 0 ou 1 (87,1%). Les patients devaient avoir au moins une ligne d'un traitement antérieur systémique. A noter que les patients précédemment traités par un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (c.à.d. venetoclax) ou un inhibiteur BCR (tel que les inhibiteurs BTK), ou des inhibiteurs phosphoinositide 3-kinases (PI3K) ont été exclus. Une délétion 17p a été identifiée chez 15,8% des patients, et environ 28% des patients présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53M.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats sont issus de l'analyse intermédiaire (analyse principale).

La survie sans progression évaluée par un CRI pour la comparaison du groupe de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport à un traitement (idelalisib / rituximab ou bendamustine / rituximab) était le critère de jugement principal de l'étude ASCEND.

La supériorité sur la survie sans progression a ainsi été démontrée dans le groupe acalabrutinib versus le groupe IR/BR (HR=0,31 ; IC95 % [0,20 ; 0,49] ; p<0,0001). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et a été de 16,5 mois dans le groupe IR/BR.

Les taux de réponse objective étaient respectivement de 81,3% et de 75,5% dans les groupes acalabrutinib en monothérapie et IR/BR, avec une différence intergroupe de 5,8% (p=NS).

L'absence de démonstration d'une différence en termes de TRO pour la comparaison du groupe acalabrutinib en monothérapie par rapport au groupe IR/BR ayant interrompu l'analyse hiérarchique, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie globale.

Du fait du caractère ouvert de l'étude et de la nature exploratoire de ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

► Tolérance

Au total, 93,5%, 99,2% et 80% des patients dans le groupe acalabrutinib, IR et BR ont présenté des EI de tout grade. Les céphalées, la neutropénie et la diarrhée étaient les EI les plus fréquents dans le groupe de traitement par acalabrutinib, et la neutropénie était l'EI le plus fréquent dans le groupe de traitement choisi par l'investigateur (ainsi que la diarrhée dans le groupe IR). Les EI de grade 3 ou plus étaient plus fréquents chez les patients traités par IR (89,9%) que chez ceux recevant BR (48,6%) et acalabrutinib (49,4%). Les événements indésirables graves sont survenus dans une proportion plus élevée de patients traités dans le groupe IR (56%) par rapport aux patients traités par BR (26%) et acalabrutinib (29%).

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les éléments suivants :

- l'étude ASCEND a été réalisée en ouvert ce qui peut induire un biais de suivi en particulier pour des critères subjectifs tels que le recueil des événements indésirables ou de la qualité de vie. A noter toutefois que le critère sur la survie sans progression a été évalué par un comité de revue indépendant.
- dans la mesure où le résultat concernant le taux de réponse n'était pas significatif, la séquence hiérarchique a été interrompue et les résultats sur la survie globale ne peuvent être interprétés que comme des résultats à caractère exploratoire.
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie.
- des informations sont manquantes pour ce traitement en continu par acalabrutinib notamment sur la tolérance à long terme.
- aucune donnée n'est disponible chez les patients précédemment traités par un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (c.à.d. venetoclax) ou un inhibiteur BCR (tel que les inhibiteurs BTK ou PI3K), qui ont été exclus de cette étude, ce qui peut interroger sur la transposabilité des données dans la population de patients revendiquée (quel que soit le traitement antérieur).
- le choix du comparateur IR/BR dans cette étude n'est pas le plus pertinent dans la mesure où une comparaison versus ibrutinib (AMM centralisée obtenue en 2014) dont la place est bien établie, était attendue.
- La Commission souligne qu'une étude versus ibrutinib chez les patients à haut risque est en cours et sera attentive à ces résultats.

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 LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

En conséquence, CALQUENCE (acalabrutinib) apporte une réponse seulement partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'étude

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Traitements	Disponibilité des données
LLC naïfs			
CLL-311	Phase III, randomisée, en ouvert, chez les patients en 1L à l'exclusion des patients (del)17p ou TP53m	<i>Acalabrutinib + Venclxyto ± Obinutuzumab vs. R-FC/BR</i>	Q3 2022
LLC prétraités			
CLL-312 (Assure)	Phase IIIb monobras chez les patients TN, R/R ou post-BTKi	<i>Acalabrutinib</i>	ASH 2021
CLL-006	Phase III randomisée en double-aveugle chez les patients R/R à haut risque	<i>Acalabrutinib vs. Ibrutinib</i>	Q1 2022

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Traitements	Disponibilité des données
Lymphome à cellules du manteau			
LY-308	Phase III randomisée chez les patients en 1L	<i>Acalabrutinib / bendamustine / rituximab vs bendamustine / rituximab</i>	Q2 2021

L'*acalabrutinib* est actuellement en cours de développement (étude CALAVI) pour le traitement de patients infectés par le SARS-Cov-2 et nécessitant une hospitalisation, qu'ils soient ou pas ventilés.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 LLC chez des patients non préalablement traités

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹², du groupe français FILO 2020¹⁴, et celles de l'IWCLL 2018¹³, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie³³. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion (del)17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH)^{8,12,13,14} :

- En présence d'une mutation *TP53* et/ou d'une délétion (del)17p, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.
- En l'absence de mutation *TP53* ou de délétion (del)17p :
 - Chez les patients éligibles sans comorbidités significatives, il convient d'adapter la stratégie thérapeutique selon le statut IGVH du patient³⁴. Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab. En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie, l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention. A noter néanmoins qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion (del)17p.
 - Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

³³ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

³⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021

L'acalabrutinib est également cité comme une option thérapeutique dans les dernières recommandations de l'ESMO 2021, et en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab dans les recommandations NCCN 2021.

Place de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données disponibles de l'étude ELEVATE-TN ayant comparé acalabrutinib en monothérapie et acalabrutinib + obinutuzumab versus l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-CIb) en termes de survie sans progression, chez des patients non éligibles au protocole F-CR, CALQUENCE (acalabrutinib), en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC :

- chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
- ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de la monothérapie par acalabrutinib (en continu) à l'association acalabrutinib (en continu) + obinutuzumab (6 cycles) dans cette étude, le choix entre ces 2 schémas est laissé à l'appréciation du prescripteur, en concertation avec les patients. La Commission souligne que l'acalabrutinib en association à l'obinutuzumab présente un profil de toxicité plus marqué que la monothérapie avec un excès d'évènements indésirables de grade 3 et plus (70,2% pour l'association, 49,7% pour la monothérapie versus 69,8% pour le groupe contrôle). Il est également rappelé que la monothérapie par acalabrutinib permet un traitement uniquement par voie orale.

La place dans la stratégie thérapeutique de l'acalabrutinib, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, par rapport à l'ibrutinib en monothérapie n'est pas connue en l'absence de donnée comparative directe, alors qu'elle est attendue, en particulier chez les patients avec mutation.

Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion (del)17p ou de mutation TP53, la place de l'acalabrutinib en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab n'est pas établie faute de donnée.

L'amélioration du profil de tolérance cardiovasculaire de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib n'est aujourd'hui étayée par aucune donnée clinique robuste.

08.2 LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations du groupe français FILO 2020³⁵ et de l'ESMO 2021³⁶, et du NCCN 2021³⁷ les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques :

- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax + rituximab.
- vénétoclax

Dans son avis du 5 juillet 2017^{Erreur ! Signet non défini.}, la commission de la Transparence, a cependant considéré que le vénétoclax en monothérapie devait être positionné comme traitement de recours dans les situations suivantes uniquement :

³⁵ Quiquenel A. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020 Oct; 4(5): e473

³⁶ B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33.

³⁷ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 2021.

- dans la LLC avec délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus),
- dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus).

L'acalabrutinib est également cité comme une option thérapeutique dans les recommandations ESMO 2021^{Erreur ! Signet non défini.} ainsi que dans les recommandations NCCN 2021^{Erreur ! Signet non défini.} chez les patients atteints d'une LLC, en traitement de 2^{ème} ligne et plus.

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques alternatives chez les patients en rechute ou réfractaires. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU) est cependant aujourd'hui marginale^{Erreur ! Signet non défini.}.

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), l'ESMO en 2021^{Erreur ! Signet non défini.} précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris.

Place de CALQUENCE (acalabrutinib) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données disponibles de l'étude ASCEND ayant comparé l'acalabrutinib en monothérapie à l'association rituximab + bendamustine ou rituximab + idelalisib en termes de survie sans progression, CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est un traitement de 2^{ème} ligne et plus de la LLC sans délétion 17p ou mutation TP53.

En l'absence de comparaison directe de la monothérapie par acalabrutinib à la monothérapie par ibrutinib en 2^{ème} ligne de traitement des patients ayant une LLC avec mutation TP53 ou délétion 17p alors que cette comparaison était attendue dans la mesure où l'ibrutinib est disponible et validé dans cette population depuis 2015, la place de CALQUENCE (acalabrutinib) n'est pas établie. A noter qu'une étude est en cours versus ibrutinib, dans cette population de patients à haut risque, qui permettra le cas échéant de positionner le médicament dans cette population

Le choix du traitement de 2^{ème} ligne et plus, entre acalabrutinib et les médicaments disponibles (en monothérapie ou en association), doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et du profil de tolérance de chacune des modalités.

L'amélioration du profil de tolérance cardiovasculaire de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib n'est aujourd'hui étayée par aucune donnée clinique robuste.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 LLC chez des patients non préalablement traités

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.

► CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, chez les patients adultes ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) ;
- mal établi en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 faute de donnée.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients adultes ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53). Dans les autres situations CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec:
 - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude ouverte) ;
 - de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab est :

- **important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, chez les patients adultes ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement**

- à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),
- et insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

9.1.2 LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 ;
- mal établi pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est un traitement de 1^{ème} ligne et plus de la LLC chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53. Dans les autres situations, CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - o un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
 - o de l'absence de démonstration d'un d'impact sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude ouverte) ;
 - o de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est important uniquement pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 LLC chez des patients non préalablement traités

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'association acalabrutinib et obinutuzumab (AO) versus chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) (HR = 0,10 ; IC95%, [0,06-0,17], $p < 0,0001$), ainsi que de l'acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b (HR = 0,20 ; IC95%, [0,13-0,30], $p < 0,0001$), sur la survie sans progression (critère de jugement principal ou secondaire hiérarchisé) chez des patients avec une LLC non prétraitée (9,2% avec mutation del17p et 11,4% avec mutation TP53),
- avec une médiane de survie sans progression non atteinte avec l'association AO et acalabrutinib en monothérapie et de 22,6 mois dans le groupe O-C1b ;

mais au regard :

- de l'absence de comparaison à l'ibrutinib, comparateur jugé cliniquement plus pertinent que l'association chlorambucil + obinutuzumab au regard de la pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, en particulier chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.
- de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont,
- de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire)
- du besoin médical partiellement couvert en 1ère ligne de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib,

la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, en 1ère ligne de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.

9.2.2 LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'acalabrutinib en monothérapie versus idelalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab (laissé au choix de l'investigateur), sur la survie sans progression (HR=0,31 ; IC95 % [0,20 ; 0,49] ; $p < 0,0001$)
- avec une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe acalabrutinib et de 16,5 mois dans le groupe contrôle ;

mais au regard de :

- l'absence de comparaison à l'ibrutinib, jugé cliniquement plus pertinent que les comparateurs de l'étude ASCEND au regard de la pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique,
- de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont,
- de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire)
- du besoin médical partiellement couvert en 2^{ème} ligne et plus de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib.

la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, en 2^{ème} ligne et plus de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de mutation délétion 17p ni de mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.

9.2.3 Dans les autres situations

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) correspond :

1- Aux patients atteints d'une LLC au stade B ou C de la classification de Binet, relevant d'un traitement de 1^{ère} ligne et non éligibles au protocole R-FC (âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités), ou bien en 1^{ère} ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53.

En 2018, la prévalence de la LLC en France à 5 ans a été estimée à 11 000 cas (43 pour 100 000) et 23 000 cas à 15 ans (88 pour 100 000)³⁸. L'incidence était estimée à 4 674 nouveaux cas annuels². Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40 % des cas, soit 1 870 patients par an.³⁹

Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion 17p et/ou une mutation TP53, soit entre 93 et 187 patients.

Parmi les patients ne présentant pas ces aberrations génétiques, environ la moitié est considérée inéligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose⁴⁰, soit environ 860 patients.

Il s'agit probablement d'une sous-estimation compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine.

Ainsi, la population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinituzumab, en 1ère ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ou bien en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 peut être estimée à environ 1050 patients par an (avec une sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine).

2- Aux patients atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur :

Parmi les 1870 patients par an ayant bénéficié d'un traitement de première ligne, 78% d'entre eux évolueront vers une rechute ou seront réfractaires au traitement⁴¹ soit 1 459 patients par an.

Ainsi, la population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur et ne présentant pas délétion 17p ni de mutation TP53 est estimée à environ 1500 patients par an.

Au total, la population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) dans les indications retenues au remboursement est estimée à environ 2 550 nouveaux patients par an :

³⁸ Colonna M, Boussari O, Cowpli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018 Oct;56:97-105

³⁹ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J of Haematol* 2008; 81:253-8.

⁴⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 27/02/2019.

⁴¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 17/06/2015.

- 1050 patients non précédemment traités,
- 1500 patients ayant bénéficié d'un traitement de première ligne.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24 novembre 2020 Date d'examen : 24 mars 2021 Date d'adoption : 7 avril 2021 Date d'audition du laboratoire : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CALQUENCE 100 mg, gélule</u> plaquette(s) aluminium de 60 gélule(s) (CIP : 34009 302 129 2 9)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 5 novembre 2020 PGR associé
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte (ATUc) autorisée et débutée le 9 juillet 2020 dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) : <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, - en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib. Cette ATUc a pris fin le 25 novembre 2020 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XE51

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Figure 7 : Forest Plot des analyses en sous-groupes de la SSP évaluée par CRI – AO vs. O-CIb (population ITT) - Etude ELEVATE-TN

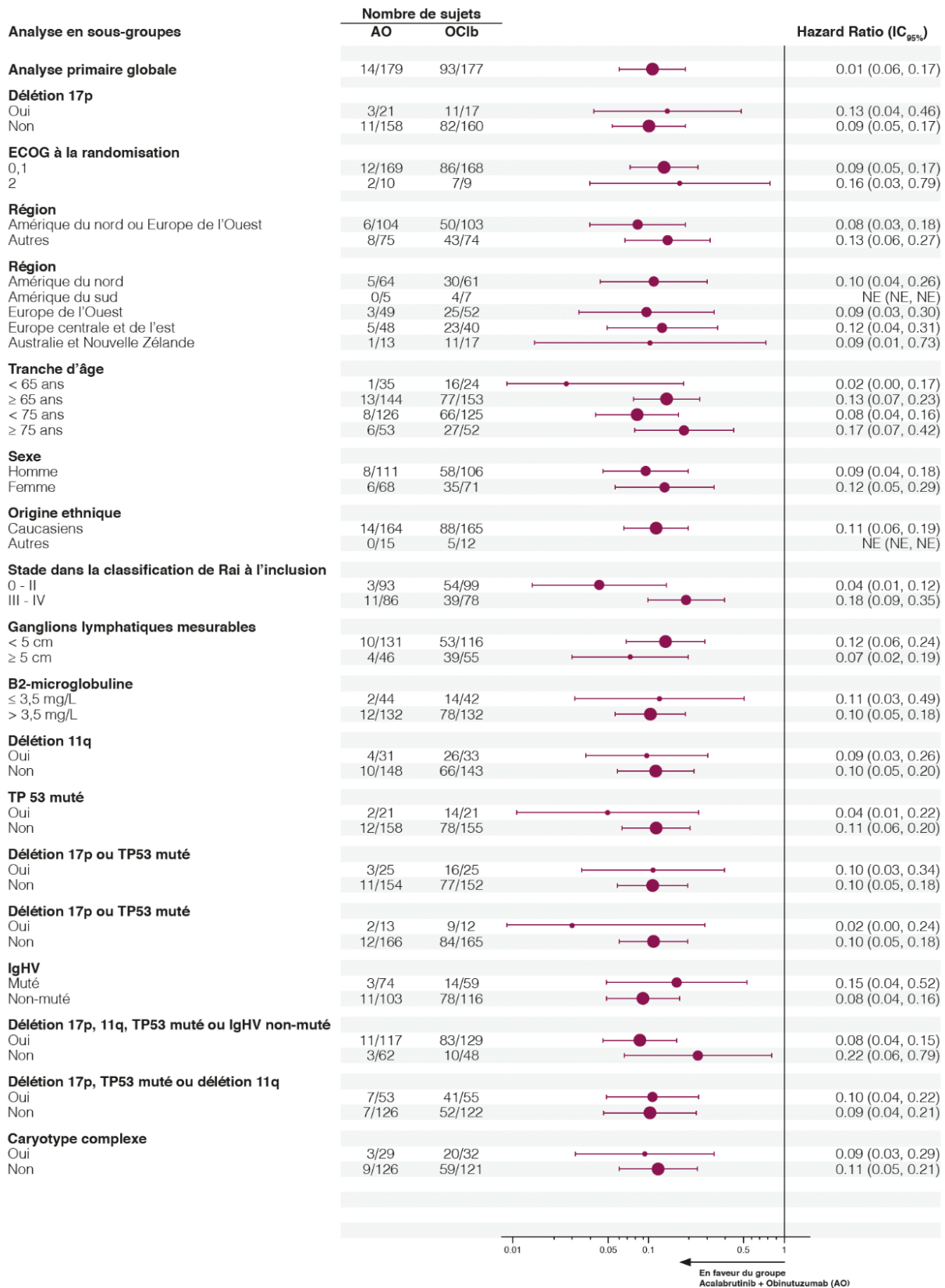


Figure 8 : Forest Plot des analyses en sous-groupes de la SSP évaluée par CRI – acalabrutinib en monothérapie vs. O-C1b (population ITT) - Etude ELEVATE-TN

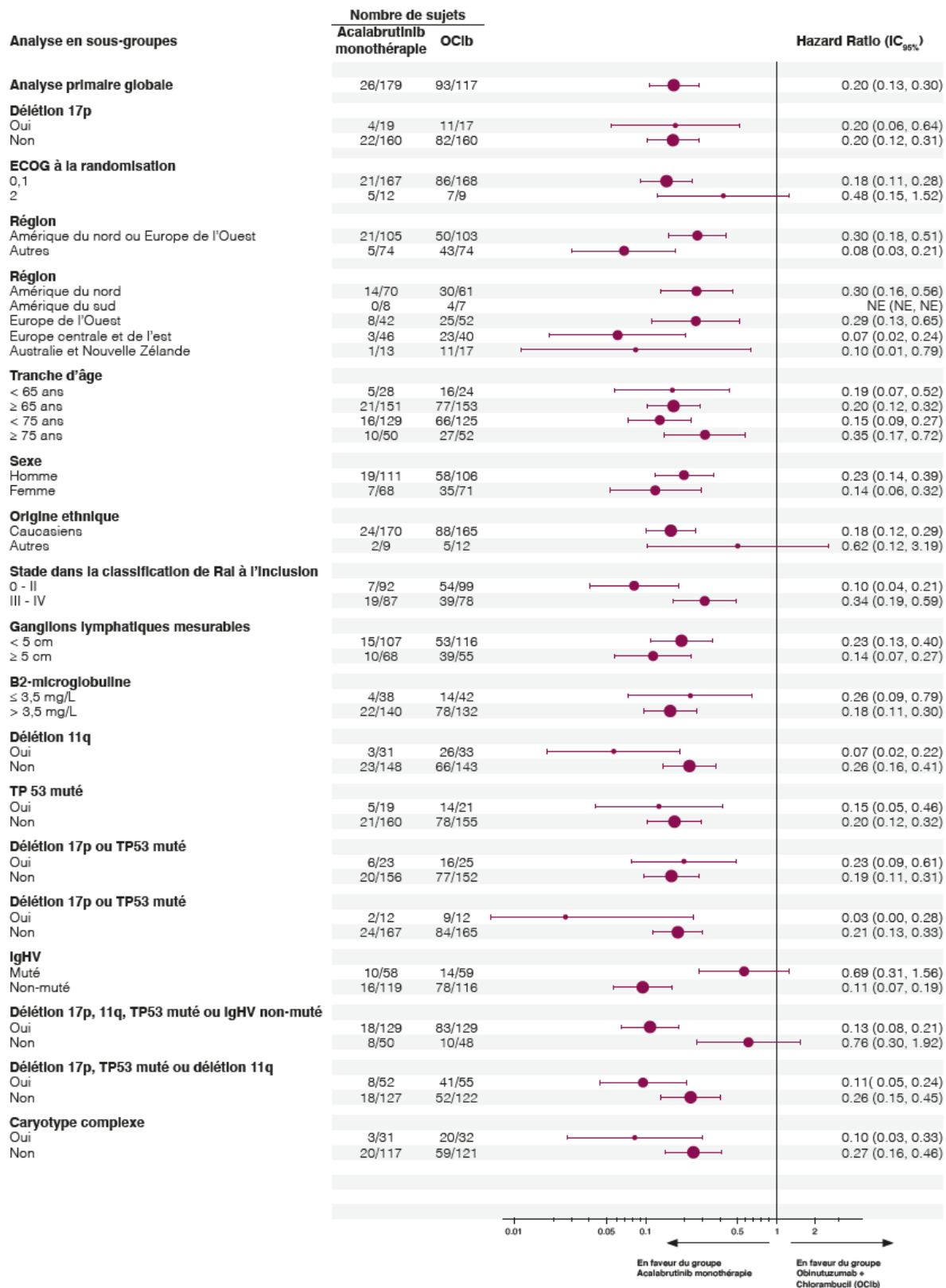


Figure 9 : Forest Plot des analyses en sous-groupe de la SSP évaluée par CRI (population ITT) – Etude ASCEND

