



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

acalabrutinib
CALQUENCE 100 mg, gélules
Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge (incluant ibrutinib).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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 (vénétoclax) + MABTHERA (rituximab), et VENCLYXTO (vénétoclax).

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

Place du médicament

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues de l'étude ELEVATE R/R et des données initiales de l'étude ASCEND (présentées dans l'avis du 5 mai 2021), CALQUENCE (acalabrutinib) est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.

► **Recommandations particulières**

Compte-tenu de la toxicité cardiaque associée à l'acalabrutinib, mais aussi à l'ibrutinib avec un risque de fibrillation auriculaire identifié dans les RCP, la Commission préconise la réalisation d'un ECG dès lors que ce traitement est envisagé, ainsi qu'une surveillance cardiaque clinique et au besoin électrocardiographique attentive au cours du traitement.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande du laboratoire (ASMR)
Indication concernée	CALQUENCE (acalabrutinib), en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration sur la survie sans progression (critère de jugement principal) d'une non-infériorité seulement de l'acalabrutinib versus l'ibrutinib dans une étude randomisée, en ouvert, avec un seuil prédéfini discutable de 1,429 pour la borne supérieure de l'IC_{95%} du HR, soit une baisse importante consentie de la médiane de SSP de 30% par rapport à l'ibrutinib ; - d'une incidence des fibrillations atriales (FA, critère de jugement secondaire hiérarchisé) plus faible dans le groupe acalabrutinib que dans le groupe ibrutinib (9,4% versus 16,0%), mais de la prédominance des incidences des FA de grades 1 et 2 (moins cliniquement pertinentes) ; - de l'absence de données de démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'ibrutinib ainsi que sur l'incidence des syndromes de Richter (critères secondaires hiérarchisés), en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ; <p>La Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (quel que soit le statut mutationnel)</p>
ISP	CALQUENCE (acalabrutinib) 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	<p>La majorité des patients (78 %) évoluent vers une rechute ou sont réfractaires au traitement de 1^{ère} ligne.</p> <p>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.</p> <p>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 (vénétoclax) + MABTHERA (rituximab), et VENCLYXTO (vénétoclax).</p> <p>Place du médicament</p> <p>Compte tenu des nouvelles données disponibles issues de l'étude ELEVATE R/R et des données initiales de l'étude ASCEND (présentées dans l'avis du 5 mai 2021), CALQUENCE (acalabrutinib) est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.</p>
Population cible	Au total, la population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) dans cette indication est estimée à 1 500 nouveaux patients par an.
Recommandations	<p>▮ Autres demandes</p> <p>Compte-tenu de la toxicité cardiaque associée à l'acalabrutinib, mais aussi à l'ibrutinib, avec un risque de fibrillation auriculaire identifié dans les RCP, la Commission préconise la réalisation d'un ECG dès lors que ce traitement est envisagé, ainsi qu'une surveillance cardiaque clinique et au besoin électrocardiographique attentive au cours du traitement.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande du laboratoire de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les **patients prétraités, ayant reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne et plus)**.

Dans son avis d'inscription du 05 mai 2021¹, la Commission avait octroyé à CALQUENCE (acalabrutinib) pour cette indication :

- Un SMR (service médical rendu) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53
- un SMR insuffisant chez les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53

La Commission a souligné (cf.08 place dans la stratégie thérapeutique) qu'en l'absence de comparaison directe de la monothérapie par acalabrutinib à la monothérapie par ibrutinib en 2^{ème} ligne de traitement, chez des patients ayant une LLC avec mutation TP53 ou délétion (del)17p alors que cette comparaison était attendue dans la mesure où l'ibrutinib était disponible et validé dans cette population depuis 2015, la place de CALQUENCE (acalabrutinib) dans cette population n'était pas établie.

La Commission avait par ailleurs noté qu'une étude (ELEVATE R/R) était en cours versus ibrutinib, dans cette population de patients à haut risque, qui permettrait le cas échéant de positionner le médicament dans cette population.

C'est dans ce contexte que le laboratoire a fourni un dossier de réévaluation et met à disposition les résultats de l'étude de non-infériorité ELEVATE R/R acalabrutinib *versus* ibrutinib.

Il est à noter que 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 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. Depuis le 25/11/2020, CALQUENCE (acalabrutinib) est disponible en post-ATU.

02 INDICATIONS

Indications de l'AMM :

« 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.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à CALQUENCE (acalabrutinib) en date du 05 mai 2021.

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)², 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)^{3,4}.

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 LLC⁵) 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 immunochimiothérapie^{6,7}. 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 le taux de survie à 10 ans inférieur à 30%⁸. Il est actuellement demandé d'effectuer une recherche de délétion (del)17p, de mutation TP53 et du statut mutationnel *IGVH* avant mise sous traitement^{5,9,10,11}. Le groupe FILO 2021¹⁴ recommande par ailleurs la recherche de la délétion (del)11q comme marqueur pronostic.

² 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.

³ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

⁴ 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>.

⁵ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021.

⁶ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

⁷ 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.

⁸ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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 infectieuses¹².

Selon les recommandations de l'ESMO 2021⁹, du groupe français FILO 2020¹¹, et celles de l'IWCLL 2018¹⁰, 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 maladie¹³. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

La majorité des patients (78 %)¹⁴ 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 2020¹¹ et de l'ESMO 2021⁹ et du NCCN 2021⁸ 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 2017¹⁵, 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'acalabrutinib est également cité comme une option thérapeutique dans les recommandations ESMO 2021⁹ ainsi que dans les recommandations NCCN 2021⁸ chez les patients atteints d'une LLC, en traitement de 2^{ème} ligne et plus.

En 2021, la Commission a octroyé un SMR important (ASMR V) à l'acalabrutinib uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et un SMR insuffisant chez les patients avec délétion 17p et/ou mutation TP53.

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 accès compassionnel-anciennement ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de 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

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de 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

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), les recommandations de l'ESMO en 2021¹² précisent 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, prévenant les rechutes et améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de la demande de réévaluation, en 2^{ème} ligne et plus de traitement (indication AMM).

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 ayant reçu au moins un traitement antérieur

05.1 Médicaments

Les molécules désormais préférentiellement recommandées dans les cas de LLC en rechute ou réfractaire 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 2017¹⁶ 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 accès compassionnel (anciennement ATU nominative) et cité dans les recommandations NCCN (2021) comme option thérapeutique en cas de rechute ou chez les patients réfractaires. Cette spécialité est donc considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de CALQUENCE (acalabrutinib).

¹⁶ 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 des 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) <i>Roche</i>	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) <i>Janssen-Cilag</i>	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) <i>Gilead Sciences</i>	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) <i>Abbvie</i>	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	Oui

					service 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***	Accès compassionnel (ex-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^{17,18}, 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 sont cependant considérées comme des CCP sous réserve des conclusions de la Commission de la Transparence.

¹⁷Avis de la Commission 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

¹⁸ 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. Compte tenu de la médiane d'âge avancée au diagnostic, elle ne constitue pas un standard de traitement.

► Conclusion

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 1 ci-dessus ainsi que l'ibrutinib (IMBRUVICA) et l'idelalisib (ZYDELIG) avec d'autres associations de traitement.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Aux Etats Unis, la spécialité CALQUENCE (*acalabrutinib*) dispose d'une AMM dans la LLC 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	Populations
Royaume-Uni	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Monothérapie et en association à l'<i>obinutuzumab</i>, en 1^{ère} ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, ○ 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 1^{ère} ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, ○ 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
	Non	Monothérapie et en association à l' <i>obinutuzumab</i> , en 1 ^{ère} ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ patients inéligibles à la <i>fludarabine</i> à pleine dose, ○ en présence d'une (del)17p ou TP53m

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	05/05/2021 (Inscription) ⁴
Indication	<p>CALQUENCE, en monothérapie ou en association avec l'<i>obinutuzumab</i>, 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.</p>
SMR (libellé)	<p>IMPORTANT dans le traitement de 1^{ère} ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'<i>obinutuzumab</i> uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation <i>TP53</i> et inéligibles à un traitement à base de <i>fludarabine</i> à pleine dose, • chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation <i>TP53</i>), <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 <i>TP53</i>.</p> <p>INSUFFISANT dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, en monothérapie ou en association avec l'<i>obinutuzumab</i>, chez les patients éligibles à un traitement à base de <i>fludarabine</i> à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation <i>TP53</i> 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 <i>TP53</i> au regard des alternatives (notamment <i>ibrutinib</i>).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard des données disponibles de l'étude ELEVATE-TN ayant comparé <i>acalabrutinib</i> en monothérapie et <i>acalabrutinib</i> + <i>obinutuzumab</i> versus l'association <i>obinutuzumab</i> + chlorambucil (O-C1b) en termes de survie sans progression, chez des patients non éligibles au protocole F-CR, CALQUENCE (<i>acalabrutinib</i>), en monothérapie ou en association à l'<i>obinutuzumab</i>, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ne présentant pas de délétion (del)17p ou de mutation <i>TP53</i> et inéligibles à un traitement à base de <i>fludarabine</i> à pleine dose - ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i>. <p>En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de la monothérapie par <i>acalabrutinib</i> (en continu) à l'association <i>acalabrutinib</i> (en continu) + <i>obinutuzumab</i> (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'<i>acalabrutinib</i> en association à l'<i>obinutuzumab</i> 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 <i>acalabrutinib</i> permet un traitement uniquement par voie orale.</p> <p>La place dans la stratégie thérapeutique de l'<i>acalabrutinib</i>, en monothérapie ou en association à l'<i>obinutuzumab</i>, par rapport à l'<i>ibrutinib</i> 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 <i>fludarabine</i> à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation <i>TP53</i>, la place de l'<i>acalabrutinib</i> en monothérapie ou en association à l'<i>obinutuzumab</i> n'est pas établie faute de données.</p> <p>Au regard des données disponibles de l'étude ASCEND ayant comparé l'<i>acalabrutinib</i> en monothérapie à l'association <i>rituximab</i> + bendamustine ou <i>rituximab</i> + <i>idelalisib</i> en termes de survie sans progression, CALQUENCE</p>

(*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.

ASMR
(libellé)

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*

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 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 ;

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 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*.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité CALQUENCE (*acalabrutinib*) dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients prétraités) avait principalement reposé sur l'étude ASCEND de phase III, ouverte, randomisée, réalisée chez 310 patients réfractaires ou en rechute ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'*acalabrutinib* en monothérapie par rapport au traitement de choix de l'investigateur (*idelalisib/rituximab*, ou *bendamustine/rituximab*), en termes de survie sans progression. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 05/05/2021¹ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont issues de l'étude de non-infériorité ELEVATE R/R de phase III, ouverte, randomisée, réalisée chez 533 patients réfractaires ou en rechute ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur et présentant des marqueurs de mauvais pronostic (délétion 17p et/ou délétion 11q). L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'*acalabrutinib* en monothérapie par rapport à l'*ibrutinib*, en termes de survie sans progression.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission¹⁹ (étude ASCEND)

Deux études principales ont montré que CALQUENCE (*acalabrutinib*) est efficace pour notamment retarder l'aggravation de la maladie. L'une des études portait sur 535 patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour la LLC (étude ELEVATE) et une seconde étude portait sur 310 patients prétraités avec au moins une ligne de traitement qui a comparé CALQUENCE (*acalabrutinib*) en monothérapie à une association d'autres médicaments anticancéreux (étude ASCEND).

L'étude ASCEND était une étude multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert, de supériorité comparant l'*acalabrutinib* en monothérapie (n=155) par rapport aux associations *idelalisib/rituximab* dite [IR] (n=119) ou *bendamustine/rituximab* dite [BR] (n=36), laissées au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'une LLC, en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur.

La population de patients incluse 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

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à CALQUENCE (*acalabrutinib*) en date du 05 mai 2021

(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 inhibiteur 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.

La survie sans progression évaluée par un CRI (critère de jugement principal) a 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 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 a interrompu l'analyse hiérarchique, et aucune conclusion formelle n'a pu 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 n'a pu être tirée sur la qualité de vie

Sur la base de ces résultats, la Commission a considéré que l'acalabrutinib représentait une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'une LLC R/R uniquement chez les patients sans délétion del(17p) et/ou mutation TP53 (SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique comprenant l'ibrutinib).

Chez les patients à mauvais pronostic (avec délétion del(17p) et/ou mutation TP53) elle a considéré que la place de l'acalabrutinib n'était pas établie en l'absence de comparaison directe avec l'ibrutinib alors qu'une telle comparaison était possible et validée dans cette population depuis 2015, et dans l'attente des résultats d'une étude en cours dans cette population (ELEVATE R/R).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation (ELEVATE R/R)

Référence	Etude ELEVATE R/R ²⁰ <i>A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02477696
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité de l' <i>acalabrutinib</i> en monothérapie par rapport à l' <i>ibrutinib</i> , en termes de survie sans progression, chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et présentant des marqueurs pronostics de haut risque (délétion 17p et/ou délétion 11q)
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, <i>acalabrutinib versus</i> l' <i>ibrutinib</i> . La randomisation a été 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 (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 28 juillet 2015 – 31 octobre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 septembre 2020 (étude en cours) Etude conduite dans 124 centres dans 15 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 11 patients)
Principaux critères d'inclusion	Les patients devaient présenter tous les critères suivants pour être inclus dans l'étude ELEVATE R/R : <ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé(e) d'au moins 18 ans - Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2

- Diagnostic de LLC définie par la présence des critères suivants :
 - o Cellules monoclonales B exprimant au moins un marqueur de cellule B (CD19, CD20 ou CD23) et CD5
 - o Prolymphocytes représentant $\leq 55\%$ des lymphocytes sanguins
 - o Présence de $\geq 5 \times 10^9$ lymphocytes B/L (5000/ μ L) dans le sang périphérique (lors de toute mesure depuis le diagnostic)
- Présence d'au moins un facteur pronostic de risque parmi les suivants :
 - o Présence de la délétion 17p évaluée par un laboratoire centralisé
 - o Présence de la délétion 11p évaluée par un laboratoire centralisé
- Maladie active nécessitant un traitement selon au moins un des critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 :
 - o Preuve d'insuffisance médullaire progressive (apparition ou aggravation de cytopénies : anémie [hémoglobine $< 10\text{g/dL}$] et / ou thrombopénie [plaquettes $< 100\ 000/\mu\text{L}$])
 - o Splénomégalie volumineuse (débord sous-costal $\geq 6\text{ cm}$) 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 Anémie et/ou thrombopénie auto-immune ne répondant pas aux traitements standards
 - o Symptômes constitutionnels (documentation avant la randomisation) :
 - Perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ pendant les 6 mois précédant la sélection
 - Fatigue significative (ECOG de 2 et plus ; incapacité à travailler ou à mener des activités quotidiennes)
 - Fièvre $> 38,0^\circ\text{C}$ 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 déjà reçu au moins un traitement systémique pour la LLC
- Adénopathie mesurable par tomographie définie par au moins un ganglion lymphatique dont le diamètre le plus long est supérieur à 1,5 cm sur une aire non précédemment irradiée
- Patients présentant les valeurs biologiques suivantes :
 - o Nombre de neutrophiles $\geq 750/\mu\text{L}$ ($0,75 \times 10^9/\text{L}$), ou $\geq 500/\mu\text{L}$ ($0,50 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients présentant une atteinte documentée de la moelle osseuse et en l'absence d'une transfusion de facteur de croissance dans les 7 jours précédant l'évaluation
 - o Nombre de plaquettes $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) en l'absence d'une transfusion dans les 7 jours précédant l'évaluation. Les patients atteints de thrombopénie dépendante de la transfusion étaient exclus.
 - o Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase sérique (ALAT) sériques $\leq 3,0 \times$ limite supérieure de la normale (LSN)
 - o Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN
 - o Estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault $\geq 30\text{mL} / \text{min}$
- Patients pouvant recevoir tout traitement ambulatoire, suivi biologique et évaluation radiologique dans le centre ayant administré le traitement d'étude tout au long de l'essai.

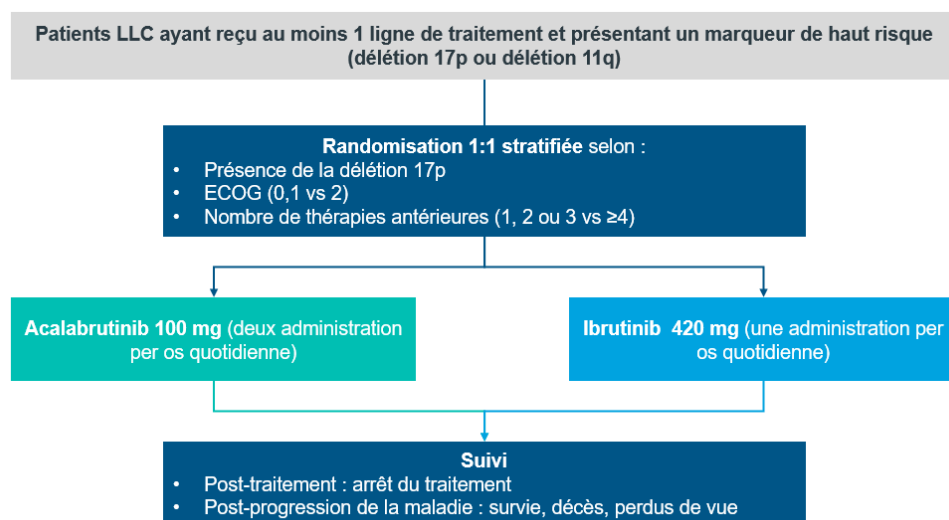
Principaux critères de non inclusion

- Les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants n'ont pas été inclus dans l'étude ELEVATE R/R :
- Envahissement connu du 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
 - Traitement antérieur par *ibrutinib*, par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (BCR) ou par inhibiteur de BCL-2

- Traitement par chimiothérapie, radiothérapie par faisceau externe, anticorps monoclonaux anticancéreux ou médicament expérimental dans les 30 jours avant la 1^{ère} dose du médicament à l'étude
- Utilisation de corticostéroïdes > 20 mg dans la semaine précédant la 1^{ère} dose du médicament à l'étude (sauf en cas d'indication pour d'autres pathologies comme l'asthme, d'usage topique de corticostéroïdes ou de prémédication en vue de l'administration du traitement à l'étude ou de produit de contraste)
- Traitement antérieur par des anticorps radio- ou toxino-conjugués
- Antécédent d'allogreffe ou autogreffe
- Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la 1^{ère} dose du médicament à l'étude
- Antécédents de tumeur maligne, à l'exception :
 - o d'une tumeur maligne traitée et non active depuis plus de 3 ans avant la phase de sélection et jugée à faible risque de récurrence,
 - o d'un mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM) bien traité et sans nouveau signe de maladie,
 - o ou d'un carcinome in situ bien traité et sans nouveau signe de la maladie
- 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 avec un QTc >480 msec à l'inclusion
- Patients incapables d'avaler des gélules ou présentant un syndrome de malabsorption, une maladie affectant significativement la fonction gastrointestinale, une maladie inflammatoire intestinale chronique et symptomatique, présentant une résection de l'estomac, de l'intestin ou un bypass gastrique, ou une obstruction intestinale partielle ou complète
- Patients présentant une infection active non contrôlée, ou en cours de traitement par un anti-infectieux par voie intraveineuse (IV)
- Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Statut sérologique reflétant une hépatite B ou une hépatite C active
- Antécédent d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne dans les 6 derniers mois
- Antécédent de diathèse hémorragique (hémophilie, maladie de Willebrand...)
- Anticoagulation par warfarine ou des antivitamines K équivalents requise ou reçue dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose de traitement à l'étude
- Traitement concomitant requis par inhibiteur de la pompe à protons et/ou inhibiteur / inducteur puissant du CYP3A
- Ulcère gastrointestinal diagnostiqué par endoscopie dans les 3 derniers mois

Figure 1 : Schéma de l'étude ELEVATE R/R

Schéma de l'étude



Après progression de la maladie, les patients étaient suivis toutes les 24 semaines pour leur survie, les traitements anticancéreux ultérieurs et l'apparition de nouvelles tumeurs malignes. La fin de la phase de suivi post-progression de la maladie (18 mois) correspondait au décès, à la perte de vue, au retrait du consentement du

	<p>patient ou à la fin de l'étude ; selon le premier événement observé. La fin de l'étude a été fixée à 18 mois de suivi du dernier patient ou à sa perte de vue selon le premier événement survenu. L'étude a duré environ 4 ans incluant la phase d'inclusion.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe <i>acalabrutinib</i> : 100 mg deux fois par jour, sous forme de gélule de 100 mg, par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. - groupe <i>ibrutinib</i> : 420 mg une fois par jour, sous forme de gélule de 140 mg, par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. <p>Certains traitements concomitants de support de type antiémétiques, facteurs de croissance hématopoïétique, corticostéroïdes, ou radiothérapie étaient autorisés. De plus, pour les patients considérés à risque de syndrome de lyse tumorale, une hydratation appropriée et un traitement par allopurinol ou rasburicase devaient être utilisés avant l'instauration du traitement de l'étude</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) – correspondant à la durée entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} progression de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause, (premier événement survenu), en population en intention de traiter (ITT, <i>Intention To Treat</i>).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (analyses de supériorité) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flutter/Fibrillation atriale 2. Infection de grade ≥ 3 3. Transformation de Richter 4. Survie globale (SG) correspondant à la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, en population ITT. <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u> (8 au total)</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP évaluée par l'investigateur - Survie sans événement évaluée par l'investigateur et par le CRI, correspondant à la durée entre la date de randomisation et la date du premier événement défini par la progression de la maladie, du dès quelle qu'en soit la cause, le début d'un traitement anticancéreux ultérieur ou l'arrêt du traitement dû à un événement indésirable. - Taux de réponse objective (TRO) évaluée par CRI et par l'investigateur, correspondant à la proportion de patients ayant présenté une réponse complète, une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, une réponse partielle nodulaire, une réponse partielle, une réponse partielle avec lymphocytose, une maladie stable ou une progression comme meilleure réponse avant ou à l'initiation du traitement anti-cancéreux ultérieur - Amélioration des symptômes liés à la maladie (perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes et fatigue) - Consommation de soins : hospitalisations, visites aux urgences, recours aux produits sanguins et facteur de croissance hématopoïétique - Qualité de vie : Variation du score du domaine fatigue du questionnaire FACIT (FACIT-F) et effet des traitements sur la qualité de vie générale des 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 - Durée de la réponse (DoR : <i>Duration of response</i>) évaluée par le CRI et par l'investigateur, correspondant à la durée entre la 1^{ère} documentation d'une réponse (réponse complète, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, rémission partielle nodulaire et réponse partielle) et la 1^{ère} documentation d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement observé <p>Délai jusqu'à la réponse initiale évaluée par le CRI et par l'investigateur, correspondant à la durée entre la date de randomisation et la 1^{ère} documentation d'une réponse (réponse complète, partielle ou meilleure évaluée par le CRI ou une réponse complète, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, réponse</p>

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a reposé sur l'hypothèse initiale de non-infériorité de l'acalabrutinib vs l'ibrutinib sur la SSP (critère principal prédéfini). Cette taille d'échantillon a été calculée sur la base des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une borne de non-infériorité définie à 30%²¹ avec un hasard ratio (HR) de 1,429 - Une distribution exponentielle de la SSP avec une réduction de la médiane de SSP de 30 % entre l'ibrutinib et l'acalabrutinib (diminution de médiane de suivi consentie de 22 mois (ibrutinib) à 15,4 mois (acalabrutinib). - Un test de non-infériorité unilatéral avec un risque alpha de 0,025 et une puissance de 80 % - Une durée d'étude cumulée de 18 mois à laquelle s'ajoute une période de suivi d'environ 18 mois après l'inclusion du dernier patient, et 10 % de perdus de vue avant l'évaluation de la SSP <p>Il a été ainsi estimé que l'analyse finale requiert 250 événements de SSP ce qui correspond à environ 500 patients selon un ratio 1 :1 (soit 250 patients par groupe de traitement).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Toutes les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population ITT.</p> <p><u>Critère de jugement principal :</u> Survie sans progression (SSP) : l'hypothèse évaluée a été la non-infériorité de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib définie par une borne de non-infériorité pré-spécifiée. Ainsi, si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) du HR était inférieure à 1,429 alors l'acalabrutinib est non-inférieur à l'ibrutinib.</p> <p>Pour le critère de jugement principal, la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG et le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié sur les facteurs de randomisation (hormis pour le score ECOG).</p> <p><u>Séquence hiérarchique pour les critères de jugement secondaires :</u> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral à 5%, le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires d'efficacité ont été testés selon la procédure de séquence hiérarchique suivante : Si la non-infériorité de l'acalabrutinib par rapport à ibrutinib était démontrée en critère principal, alors la supériorité de chaque critère secondaires (ci-dessous) pouvait être testée avec un risque alpha bilatéral de 5 % dans l'ordre ci-après :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'incidence des fibrillations atriales 2. L'incidence des infections de grades ≥ 3 3. L'incidence des transformations de Richter 4. La SG <p>Cependant, si le test aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, la séquence hiérarchique était interrompue. Les incidences des fibrillations atriales, les infections de grade ≥ 3 et les transformations de Richter ont été comparées entre les deux groupes de traitement à l'aide d'un test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenzel.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT) : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ELEVATE R/R. Sauf indication contraire, toutes les analyses étaient réalisées dans la population ITT - Population de tolérance : correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude - Population Per Protocole (PP) : correspond à l'ensemble des patients de la population ITT à l'exception : <ul style="list-style-type: none"> o Des patients avec une intensité relative de dose $< 75\%$ o D'une violation du protocole pour les critères d'inclusion ou de non-inclusion pouvant affecter l'interprétation des résultats d'efficacité o De la réception d'un mauvais traitement pendant au moins 7 jours

²¹ Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al.; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014; 371:213-23.

Principaux amendements au protocole

Au total, le protocole initial du 2 mars 2015 a fait l'objet de six amendements. Parmi les principaux amendements, on note :

Amendement 1 (25 mars 2015) :

- Remplacement du critère de stratification, présence de la délétion 11q, par le nombre de lignes de traitement antérieur (1, 2 ou 3 vs ≥ 4)

Amendement 3 (1^{er} mars 2016) :

- Augmentation du nombre de centres internationaux passant de 100 à 200
- Modification de certains critères d'inclusion ou de non-inclusion selon les critères IWCLL 2008 et les autres protocoles évaluant l'*acalabrutinib*

A noter que des modifications substantielles du protocole et du plan d'analyse statistique sont survenues au cours de l'essai. Parmi les amendements effectués, sont à noter, ceux effectués sur le protocole et le plan d'analyse statistique concernant les critères de jugement et la séquence hiérarchique (du 20 et 23 octobre 2020) après inclusion des patients et le cut off du 15 septembre 2020 et avant gel de la base de données (25 novembre 2020) :

Amendement du protocole n°5 (21 octobre 2020) :

- Clarification des critères de jugement principal, secondaires et exploratoires

Amendement du plan d'analyse statistique n°1 :

- **Mise à jour de la séquence hiérarchique (passage du critère de fibrillations atriales de la 2^{ème} à la 1^{ère} place au sein de la séquence)** selon les « données disponibles sur l'ibrutinib et l'*acalabrutinib*, et les guidelines de la FDA ».

- **Suppression du test de supériorité sur le critère de jugement principal (SSP) car non inclus dans la procédure de contrôle du risque alpha.**

Résultats :

► Effectifs

Au total, 533 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude ELEVATE R/R selon un ratio 1:1, dans les groupes suivants :

- groupe *acalabrutinib* : 268 patients ont reçu 100 mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
- groupe *ibrutinib* : 265 patients ont reçu 420 mg une fois par jour, par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Parmi eux, 529 patients (99,2%) ont reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude et 4 patients (0,8%) ont été randomisés mais n'ont reçu aucune dose d'un traitement de l'étude (3 patients du groupe *acalabrutinib* et 1 patient du groupe *ibrutinib*).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : 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 .

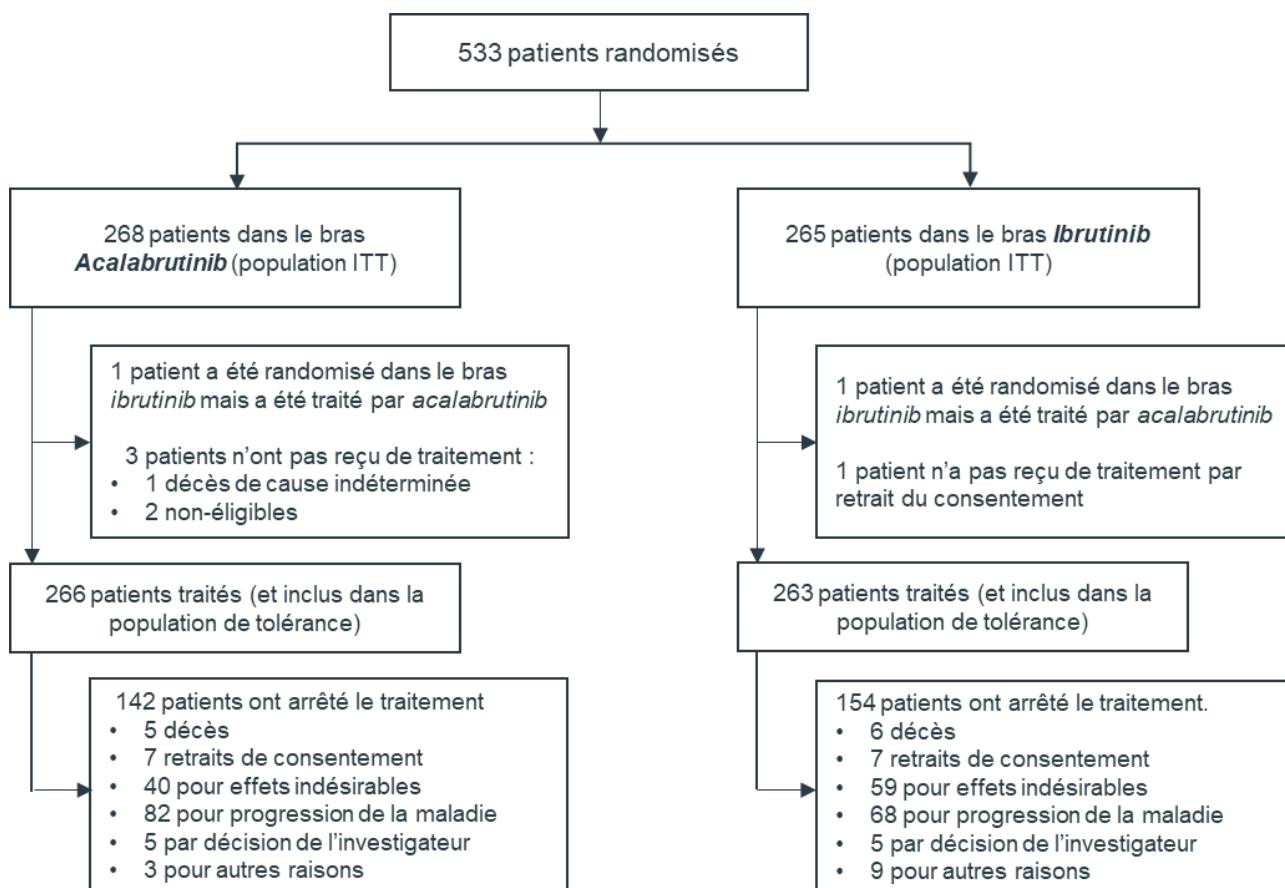


Figure 2 : Flow chart des patients – Etude ELEVATE R/R

Le tableau ci-après présente les effectifs des différentes populations d'analyse :

Population d'analyse, n (%)	Acalabrutinib	Ibrutinib	Total
Population ITT	268 (100)	265 (100)	533 (100)
Population de tolérance	266 (99,3)	263 (99,2)	529 (99,2)
Population Per Protocol	255 (95,1)	245 (92,5)	500 (93,8)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population incluse de l'étude ELEVATE R/R, l'âge médian des patients a été de 66 ans dans le groupe acalabrutinib et de 65 ans dans le groupe ibrutinib. Plus de la moitié (53,8%) des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 16,3% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (71,1%).

Les patients présentaient, à l'inclusion, presque exclusivement un indice ECOG de 0 ou 1 (92,2% dans le groupe acalabrutinib et 91,7% dans le groupe ibrutinib). Le délai médian entre le diagnostic initial de LLC et la randomisation a été de 78,8 mois (84,8 mois dans le groupe acalabrutinib et 73,0 mois dans le groupe ibrutinib). L'ensemble des patients (99,8%) avaient une délétion 17p et/ou 11q (à l'exception d'un patient), dont respectivement 45,1% dans le groupe acalabrutinib et 45,3% dans le groupe ibrutinib avaient une délétion 17p. La proportion de patients avec un statut IGHV non muté était un peu plus élevée dans le groupe ibrutinib (89,4% dans le groupe ibrutinib vs. 82,1% dans le groupe acalabrutinib) ainsi que pour la mutation TP53 (42,3% dans le groupe ibrutinib vs. 37,3% dans le groupe acalabrutinib).

Le nombre médian de lignes de traitement de la LLC précédant l'inclusion dans l'étude ELEVATE R/R a été de 1 dans les deux groupes. Environ la moitié des patients (49,3% du groupe acalabrutinib et 47,5% du groupe ibrutinib) avaient précédemment reçu 1 ligne de traitement.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ELEVATE R/R

	Acalabrutinib (N = 268)	Ibrutinib (N = 265)	Total (N = 533)
Age, années			
Médiane (min ; max)	66 (41 ; 89)	65 (28 ; 88)	66 (28 ; 89)
Tranches d'âge, n (%)			
≥ 65 ans	144 (53,7)	143 (54,0)	287 (53,8)
≥ 75 ans	44 (16,4)	43 (16,2)	87 (16,3)
Sexe, n (%)			
Hommes	185 (69,0)	194 (73,2)	379 (71,1)
Femmes	83 (31,0)	71 (26,8)	154 (28,9)
Région, n (%)			
Asie Pacifique	10 (3,7)	9 (3,4)	19 (3,6)
Amérique du nord	56 (20,9)	60 (22,6)	116 (21,8)
Europe de l'ouest	86 (32,1)	91 (34,3)	177 (33,2)
Europe centrale et de l'est	116 (43,3)	105 (39,6)	221 (41,5)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	116 (43,3)	126 (47,5)	242 (45,4)
1	131 (48,9)	117 (44,2)	248 (46,5)
2	20 (7,5)	22 (8,3)	42 (7,9)
Manquant	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)			
Médiane (min ; max)	84,8 (1,6 ; 434,0)	73,0 (1,4 ; 278,0)	78,8 (1,4 ; 434,0)
Délai entre le traitement précédent et la randomisation (mois)			
Médiane (min ; max)	19,0 (0,0 ; 174,8)	18,9 (0,0 ; 183,4)	19,0 (0,0 ; 183,4)
Volume ganglionnaire, n (%)			
≥ 5 cm	128 (47,8)	136 (51,3)	264 (49,5)
Stade de Rai, n (%)			
0	4 (1,5)	5 (1,9)	9 (1,7)
I	56 (20,9)	48 (18,1)	104 (19,5)
II	70 (26,1)	71 (26,8)	141 (26,5)
III	40 (14,9)	46 (17,4)	86 (16,1)
IV	91 (34,0)	88 (33,2)	179 (33,6)
Non réalisé	7 (2,6)	7 (2,6)	14 (2,6)
Délétion du gène 17p et/ou 11q, n (%)			
Oui	267 (99,6)	265 (100,0)	532 (99,8)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 17p, n (%)			
Oui	121 (45,1)	120 (45,3)	241 (45,2)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 11q, n (%)			
Oui	167 (62,3)	175 (66,0)	342 (64,2)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
IGHV non muté, n (%)			
Oui	220 (82,1)	237 (89,4)	457 (85,7)
Manquant	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Mutation TP53, n (%)			
Oui	100 (37,3)	112 (42,3)	212 (39,8)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Caryotype complexe, n (%)			
Oui	124 (46,3)	125 (47,2)	249 (46,7)
Manquant/NA	28 (10,4)	24 (9,1)	52 (9,8)
Marqueurs de risque, n (%)			
Délétion du gène 17p et 11q			
Oui	21 (7,8)	30 (11,3)	51 (9,6)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 17p et/ou mutation TP53, n (%)			
Oui	136 (50,7)	135 (50,9)	271 (50,8)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 17p et mutation TP53, n (%)			
Oui	85 (31,7)	97 (36,6)	182 (34,1)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 17p et 11q et mutation TP53, n (%)			

Oui	12 (4,5)	20 (7,5)	32 (6,0)
Manquante	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Délétion du gène 17p et IGHV non muté, n (%)			
Oui	92 (34,3)	105 (39,6)	197 (37,0)
Manquant	1 (0,4)	0	1 (0,2)

Tableau 2 : Traitements anticancéreux de la LLC précédant l'inclusion (population ITT) - Etude ELEVATE R/R

	Acalabrutinib (N = 268)	Ibrutinib (N = 265)
Patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, n (%)	267 (99,6)	265 (100,0)
Délai entre le dernier traitement de la LLC et la 1^{ère} dose (mois)		
Médiane (min ; max)	19,2 (0,0 ; 174,9)	18,9 (0,1 ; 183,4)
Nombre de traitement anticancéreux antérieur, n (%)		
1	132 (49,3)	126 (47,5)
2	67 (25,0)	74 (27,9)
3	35 (13,1)	37 (14,0)
≥ 4	33 (12,3)	28 (10,6)
Manquant	1 (0,4)	0

► Critère de jugement principal (SSP évaluée par CRI), population d'analyse en ITT

A la date du cut-off des données (15 septembre 2020), le suivi médian était de 41,1 mois dans le groupe acalabrutinib et de 40,7 mois dans le groupe ibrutinib.

A cette date, la médiane de survie sans progression évaluée par le CRI a été de 38,4 mois (IC95% [33,0 ; 38,6]) dans le groupe acalabrutinib et de 38,4 mois (IC95% [33,0 ; 41,6]) dans le groupe ibrutinib.

La non-infériorité de l'acalabrutinib en termes de SSP a été démontrée par rapport à l'ibrutinib (HR=1,00 ; IC95 % [0,79 ; 1,27]) sur la population d'analyse en ITT. La borne supérieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes a été inférieure au seuil prédéfini (1,429).

A noter que les courbes de survie sans progression se croisent 30-33 mois après la randomisation (cf. figure ci-après). Ce croisement suggère une non-proportionnalité des risques qui aurait dû être testée a priori et qui complexifie l'interprétation de la taille de l'effet de l'acalabrutinib dans ce contexte (modèle de Cox non adapté).

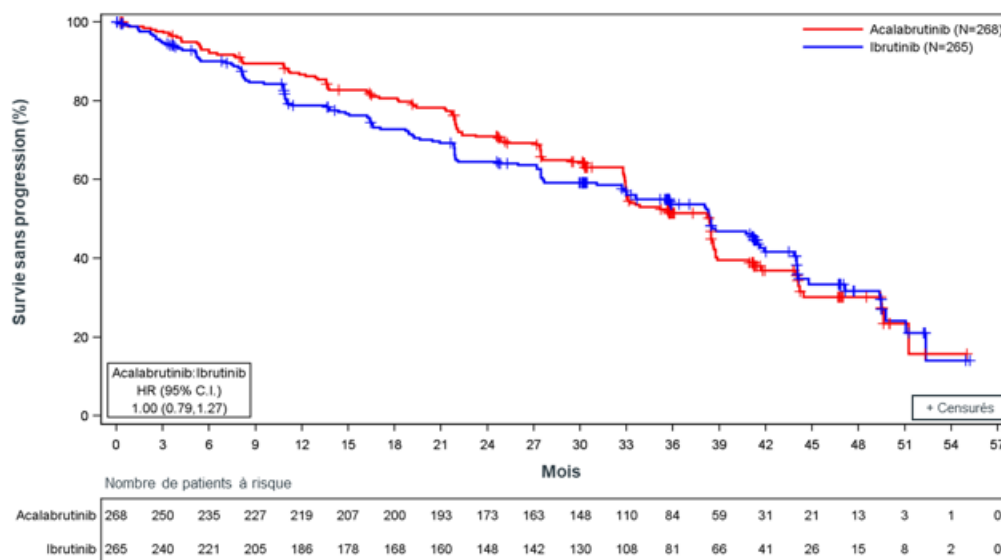


Figure 2 : Critère principal : survie sans progression (SSP)- étude ELEVATE R/R

Une analyse de sensibilité du critère principal a été réalisée sur la population per protocol et les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, avec une médiane de SSP évaluée par le CRI de 33,4 mois (IC_{95%} [33,0 ; 38,6]) dans le groupe acalabrutinib et de 38,5 mois (IC_{95%} [33,6 ; 41,9]) dans le groupe ibrutinib (HR = 1,01 ; IC95 % [0,79 ; 1,29]).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés, avec gestion de la multiplicité des analyses

La non-infériorité de l'acalabrutinib ayant été démontrée sur le critère de jugement principal par rapport à l'ibrutinib, l'analyse s'est poursuivie sur les 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre prédéfini avec une analyse de supériorité (cf. méthode d'analyse des résultats).

1. **L'incidence des fibrillations atriales** : Des fibrillations atriales ont été rapportées chez 9,4% patients IC95% [6,4% ; 13,5%] dans le groupe acalabrutinib *versus* 16,0% patients IC95% [12,0% ; 20,9%] dans le groupe ibrutinib. La différence d'incidence des fibrillations atriales a été significativement réduite de -6,6% [-12,2% ; -0,9%], (p=0,0228).
2. **L'incidence des infections de grade ≥ 3** (population de tolérance) : dans le groupe acalabrutinib, des infections de grades ≥ 3 ont été rapportées chez 82 patients (30,8%) *versus* 79 patients (30,0%) dans le groupe ibrutinib (p=NS)

L'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur ce critère en termes d'incidence des infections de grades ≥ 3 entre le groupe *acalabrutinib* et le groupe *ibrutinib* a conduit à l'interruption de la séquence hiérarchique. En conséquence, les critères suivants, à savoir l'incidence des transformations de Richter et la survie globale, ont un caractère exploratoire et ne sont pas détaillés.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont purement exploratoires et ne sont pas détaillés dans ce document.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude ELEVATE R/R 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 chroniques (FACIT-Fatigue) et d'un questionnaire plus général via les deux questionnaires EORTC QLQ-C30 et (EQ-5D ou EQ-5D-3L). De ce fait aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 05 mai 2021)

8.3.1.1 Etude ASCEND et ELEVATE TN

Les données de tolérance déjà présentées lors de la demande initiale d'inscription et examinées par la Commission du 05 mai 2021 sont rappelées succinctement ci-après.

Etude ELEVATE TN (patients naïfs)

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-C1b (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-C1b) 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-C1b 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 pour les hémorragies.

Etude ASCEND (patients prétraités)

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%).

A noter que les événements cardiaques (dont la fibrillation auriculaire) ont été rapportés plus fréquemment, dans les groupes avec acalabrutinib des deux études pivots (ASCEND et ELEVATE TN) par rapport aux bras comparateurs. La fibrillation atriale est un risque important identifié du PGR et l'utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère a été considéré comme une information manquante dans le PGR (cf. rubrique 8.3.3).

8.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

8.3.2.1 Etude ELEVATE R/R

A la date du cut-off des données (15 septembre 2020), des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 97,7% des patients du groupe acalabrutinib et chez 97,3% des patients du groupe ibrutinib.

Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$ dans un des deux groupes) ont été respectivement dans le groupe acalabrutinib et ibrutinib les suivants :

Diarrhée (34,6% vs.46,0%), céphalée (34,6% vs.20,2%), toux (28,9% vs. 21,3%), infections des voies respiratoires supérieures (26,7% vs. 24,7%), fièvre (23,3% vs. 19,0%), anémie (21,8% vs. 18,6%), neutropénie (21,1% vs. 24,7%), et fatigue (20,3% vs. 16,7%), arthralgie (15,8% vs. 22,8%) et hypertension (8,6% vs. 22,8%).

La proportion de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à un arrêt du traitement a été de 14,7% dans le groupe acalabrutinib et de 21,3% dans le groupe ibrutinib.

La proportion de patients avec des EI de grades ≥ 3 a été de 68,8% dans le groupe acalabrutinib et de 74,9% dans le groupe ibrutinib.

Parmi les EI les plus fréquents de grade ≥ 3 (avec une fréquence $\geq 3\%$ dans un des deux groupes) ont été rapporté, respectivement dans le groupe acalabrutinib et dans le groupe ibrutinib :

- la neutropénie (19,5% versus 22,8%) ;
- l'anémie (11,7% versus 12,9%) ;
- la pneumonie (10,5% versus 8,7%) ;
- la thrombopénie (9,8% versus 6,8%) ;
- la fibrillation auriculaire (4,5% versus 3,4%) ;
- l'hypertension (4,1% versus 8,7%).
- la fatigue (3,4% vs. 0%)
- la pyrexie (3% vs. 0,8%)

La proportion de patients avec des EI graves (EIG) a été de 53,8% dans le groupe acalabrutinib et de 58,6% dans le groupe ibrutinib.

Parmi les EIG les plus fréquents (avec une fréquence $\geq 5\%$ dans un des deux groupes) ont été rapporté, respectivement dans le groupe acalabrutinib et dans le groupe ibrutinib :

- la pneumonie (10,2% versus 9,9%) ;
- l'anémie (5,3% versus 4,9%) ;
- la fibrillation atriale (2,3% versus 5,3%).

Le nombre de décès considéré comme lié au traitement a été de 3 dans le groupe acalabrutinib (2 cas de pneumonie, et 1 cas d'hémorragie intracrânienne) et de 4 dans le groupe ibrutinib (1 cas de syndrome de lyse tumorale, 1 cas d'infection des voies aériennes supérieures, 1 cas de pneumonie bactérienne, et 1 cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire).

Le résumé des EI est présenté dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3: Résumé des EI (population de tolérance) – Etude ELEVATE R/R

	Acalabrutinib (N = 266)	Ibrutinib (N = 263)
Nombre de patients avec au moins un EI, n (%)		
Tout EI	260 (97,7)	256 (97,3)
EI de grade ≥ 3	183 (68,8)	197 (74,9)
EI graves (EIG)	143 (53,8)	154 (58,6)
EI ayant conduit à l'arrêt de traitement	39 (14,7)	56 (21,3)

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

Le résumé des risques du PGR de CALQUENCE (acalabrutinib) (version n°2) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie avec ou sans thrombopénie associée - Infections graves avec ou sans neutropénie associée - cancer secondaire - Fibrillation auriculaire/flutter
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Evénements cérébrovasculaires
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance à long terme - Utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère

A noter que les cas de fibrillation/flutter atriale sont des risques importants identifiés du PGR en vigueur. Depuis la précédente version du PGR de CALQUENCE, les événements cérébrovasculaires ont été ajoutés parmi les risques importants potentiels identifiés.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues de *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) couvrant la période du 1^{er} mai 2020 au 30 octobre 2020.

8.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

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 %). [...] »

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

« Fibrillation auriculaire

Des cas de fibrillation auriculaire/flutter sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Surveiller les patients à la recherche de symptômes (p. ex. palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée) de fibrillation auriculaire et de flutter et réaliser un ECG lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubriques 4.5 et 4.2). Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire sous traitement par Calquence, une évaluation approfondie du risque de maladie thrombo-embolique doit être réalisée. Chez les patients qui présentent un risque élevé de maladie thrombo-embolique, un traitement étroitement contrôlé par anticoagulants et des options thérapeutiques alternatives à Calquence doivent être envisagés [...] »

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Données d'utilisation dans le cadre de l'ATUc

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) entre le 09/07/2020 et le 24/11/2020.

Lors de la précédente évaluation de CALQUENCE par la Commission, le rapport périodique présentant les données couvrant les 6 premiers mois d'utilisation n'était pas disponible.

Ce rapport est désormais disponible. Vingt-neuf patients ont été inclus dans l'ATUc. Parmi ces 29 patients, 10 patients ont été considérés comme exposés au traitement par acalabrutinib (fiches de suivi mentionnant la date de début de traitement reçues), 1 patient est décédé avant l'administration du traitement et pour 18 patients les fiches de suivi ont été manquantes. Au final, compte tenu du très faible effectif de patients inclus dans la cohorte, les résultats ne sont pas détaillés. Aucun effet indésirable grave inattendu n'a été rapporté durant la période couverte par ce rapport.

08.5 Résumé & discussion

La première évaluation dans le traitement des patients atteints de LLC et ayant été traités par au moins une ligne de traitement antérieur reposait sur les résultats de l'étude ASCEND, qui a démontré que l'acalabrutinib améliore de façon significative la survie sans progression des patients, en comparaison aux associations idélalisib/rituximab (IdR) ou bendamustine/rituximab (BR). Aucune comparaison directe versus l'ibrutinib n'était disponible.

Depuis la dernière évaluation du 05/05/2021, les résultats de l'étude ELEVATE-R/R comparant les deux IBK (acalabrutinib *versus* l'ibrutinib) sont disponibles dans une population de patients à risque. ELEVATE-RR est une étude de phase III, de non-infériorité, ouverte, multicentrique dans laquelle 533 patients atteints de LLC précédemment traités à risque de mauvais pronostic (présence d'une délétion 17p et/ou d'une délétion 11q), ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'acalabrutinib avec une dose de 100 mg par voie orale deux fois par jour, soit de l'ibrutinib avec une dose de 420 mg par voie orale une fois par jour. Les deux groupes ont reçu un traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Parmi les patients inclus, une large majorité avaient un indice ECOG de 0 ou 1 (92,2% dans le groupe acalabrutinib et 91,7% dans le groupe ibrutinib). La totalité des patients avaient une délétion 17p et/ou une délétion 11q (critère d'inclusion) et la moitié avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53 (50,7% du groupe acalabrutinib et 50,8% du groupe ibrutinib). La médiane des lignes de traitement a été de 2 dans les deux groupes.

Concernant la nature des traitements antérieurs reçus, il s'agissait principalement dans les deux groupes : d'agents alkylants (90,3% dans le groupe acalabrutinib et 90,6% dans le groupe ibrutinib), d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (84,7% et 86,4%) ou d'analogues de la purine (64,2% et 59,6%).

► Efficacité (dont qualité de vie) et tolérance

Avec un suivi médian de 40,9 mois, la non-infériorité de l'acalabrutinib en termes de survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) a été démontrée par rapport à l'ibrutinib sur la population d'analyse en ITT avec une médiane de SSP de 38,4 mois dans les deux groupes (HR=1,00 ; IC95 % [0,79 ; 1,27]), soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1,429, seuil de non-infériorité prédéfini.

La non-infériorité ayant été démontrée pour la SSP, la supériorité de l'acalabrutinib sur l'ibrutinib sur un critère de tolérance, à savoir, le taux de survenue de flutter/fibrillation atriale (critère secondaire hiérarchisé) a pu être évaluée. L'incidence du taux de flutter/FA du groupe acalabrutinib a été réduite de moitié par rapport au groupe ibrutinib : 25 (9.4%) patients *versus* 42 (16.0%) patients (p = 0,0228).

En l'absence de différence significative (p=NS) entre les deux groupes de l'étude sur le critère secondaire hiérarchisé suivant (incidence des infections de grades ≥ 3), la séquence hiérarchique a été interrompue et aucune conclusion n'a pu être tirée sur les autres critères d'évaluation secondaires (incidence de la transformation de Richter et survie globale).

Il n'est pas possible de tirer de conclusion formelle sur les données de qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire de ce critère de jugement, et du caractère ouvert de l'étude

Parmi les autres effets indésirables que la FA, la survenue d'EI de grades ≥ 3 a été de 68,8% dans le groupe acalabrutinib et de 74,9% dans le groupe ibrutinib.

La proportion de patients avec des EI graves (EIG) a été de 53,8% dans le groupe acalabrutinib et de 58,6% dans le groupe ibrutinib.

► Discussion

La portée des résultats de cette étude de non-infériorité acalabrutinib versus ibrutinib de phase III, ouverte, randomisée, réalisée chez 533 patients réfractaires ou en rechute ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur est limitée par les points suivants :

- le caractère ouvert de l'étude ce qui peut induire un biais de suivi alors même qu'une étude en double aveugle était réalisable (produits administrés par voie orale dans les deux groupes). La survie sans progression (critère de jugement principal) a toutefois été évaluée par un comité de revue indépendant ;
- on ne dispose pas de données de démonstration d'un gain de survie globale par rapport à l'ibrutinib (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ainsi que sur l'incidence des syndromes de Richter, en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- seule la non-infériorité a été étudiée avec un choix de la borne de non-infériorité de 1,429 sur le rapport des fonctions de risque instantané d'événement, qui est discutable. Une baisse importante de la médiane de survie sans progression de 30% pour l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib a été consentie ;
- le croisement des courbes de survie sans progression suggère une non-proportionnalité des risques qui aurait dû être testée a priori ;
- l'incidence des fibrillations ou flutters auriculaires tous grades confondus (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été significativement plus faible dans le groupe acalabrutinib (9,4% versus 16% ; p = 0,02). Toutefois l'incidence des fibrillations auriculaires de grades ≥ 3 a été numériquement légèrement plus élevée dans le groupe acalabrutinib par rapport au groupe ibrutinib (4,5% versus 3,4%). En outre, le protocole de l'étude ne prévoyait pas de surveillance systématique des fibrillations auriculaires (un ECG était prévu uniquement lors de la sélection des patients, lors de la visite de fin de traitement, et un ECG supplémentaire pouvait être réalisé en cas d'apparition de symptômes (ex. vertige, syncope, dyspnée, douleur thoracique). Enfin, les fibrillations auriculaires ont été imparfaitement évaluées dans l'étude ELEVATE-R/R qui n'a pris en compte que les événements symptomatiques, méconnaissant les épisodes silencieux ;
- aucune donnée n'est disponible chez les patients précédemment traités par *ibrutinib*, par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (BCR) ou par inhibiteur de BCL-2 (c.à.d. venetoclax) 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) ainsi que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ;

- compte tenu des critères d'inclusion (patients inclus avec une délétion 17p et/ou délétion 11q), l'extrapolation de ces données aux patients quel que soit le statut mutationnel n'est pas assurée.

Enfin, la Commission regrette qu'aucun résultat robuste sur la qualité de vie ne soit disponible.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, CALQUENCE (acalabrutinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints de LLC et ayant été traités par au moins une ligne de traitement antérieur en raison de son efficacité sur la morbidité en termes de survie sans progression. Cependant son impact supplémentaire sur la survie globale ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, CALQUENCE (acalabrutinib) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Traitements	Disponibilité des données
LLC			
CLL-312 (Assure)	Phase IIIb monobras chez les patients TN, R/R ou post-BTKi L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance de l'acalabrutinib en vie réelle.	<i>Acalabrutinib</i>	2025
CLL-311 (Amplify)	Phase III, randomisée, en ouvert, chez les patients en 1L à l'exclusion des patients del17p ou TP53m	<i>Acalabrutinib + Venclyxto ± Obinutuzumab vs. R-FC/BR</i>	2024

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Traitements	Disponibilité des données
Lymphome à cellules du manteau			
LY-308 (Echo)	Phase III randomisée chez les patients en 1L	<i>Acalabrutinib / bendamustine / rituximab vs bendamustine / rituximab</i>	2022
Lymphome diffus à grandes cellules b			
LY-312 (Escalade)	Phase III randomisée chez les patients en 1L	<i>Acalabrutinib + R-CHOP vs. Placebo + R-CHOP</i>	2026

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 2020¹¹ et de l'ESMO 2021⁹ et du NCCN 2021⁸ 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 2017²², 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'acalabrutinib est également cité comme une option thérapeutique dans les recommandations ESMO 2021⁹ ainsi que dans les recommandations NCCN 2021⁸ 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 accès compassionnel-anciennement ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale.

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), les recommandations de l'ESMO en 2021¹² précisent que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris.

Place de CALQUENCE (acalabrutinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues de l'étude ELEVATE R/R et des données initiales de l'étude ASCEND (présentées dans l'avis du 5 mai 2021), CALQUENCE (acalabrutinib) est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.

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/>).

²² HAS. Avis de la Commission de Commission 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

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

010.1 Service Médical Rendu

► 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 compte tenu des nouvelles données disponibles (cf. Rubrique 08.5 Résumé et Discussion du présent avis) ainsi que celles de l'avis de la Commission du 05 mai 2020.

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

► CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.

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,
- CALQUENCE (acalabrutinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints de LLC et ayant été traités par au moins une ligne de traitement antérieur en raison :
 - o de son efficacité sur la morbidité en termes de survie sans progression. Cependant son impact supplémentaire sur la survie globale n'est à ce jour pas démontré.
 - o de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude ouverte) ;
 - o de l'absence d'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 dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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, en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration sur la survie sans progression (critère de jugement principal) d'une non-infériorité seulement de l'acalabrutinib versus l'ibrutinib dans une étude randomisée, en ouvert, avec un seuil prédéfini discutable de 1,429 pour la borne supérieure de l'IC_{95%} du HR, soit une baisse importante consentie de la médiane de SSP de 30% par rapport à l'ibrutinib ;
- d'une incidence des fibrillations atriales (FA, critère de jugement secondaire hiérarchisé) plus faible dans le groupe acalabrutinib que dans le groupe ibrutinib (9,4% versus 16,0%), mais de la prédominance des incidences des FA de grades 1 et 2 (moins cliniquement pertinentes) ;
- de l'absence de données de démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'ibrutinib ainsi que sur l'incidence des syndromes de Richter (critères secondaires hiérarchisés), en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;

La Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (quel que soit le statut mutationnel).

010.3 Population cible

La population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) dans le champ de la réévaluation correspond aux patients atteints d'une LLC (quel que soit le statut mutationnel), et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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)²³. 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.²⁴

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 traitement²⁵ 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 est estimée à environ 1500 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres recommandations

Compte-tenu de la toxicité cardiaque associée à l'acalabrutinib, mais aussi à l'ibrutinib, avec un risque de fibrillation auriculaire identifié dans les RCP, la Commission préconise la réalisation d'un ECG dès lors que ce traitement est envisagé, ainsi qu'une surveillance cardiaque clinique et au besoin électrocardiographique attentive au cours du traitement.

²³ Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018 Oct;56:97-105

²⁴ 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.

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Commission de IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 17/06/2015.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 mai 2021 Date d'examen et d'adoption : 17 novembre 2021 Date d'audition du laboratoire : 15 décembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CALQUENCE 100 mg, gélules</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 24 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	L01EL02

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