

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vénétoclax

VENCLYXTO 10, 50 et 100 mg

comprimé pelliculé

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

- Leucémie lymphoïde chronique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement, en association à l'obinutuzumab, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM à savoir chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la l'association chlorambucil + obinutuzumab dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations de l'ESMO 2021, du groupe français FILO 2020, et celles de l'IWCLL 2018, 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 maladie. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

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

Place de VENCLYXTO (vénétoclax) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données disponibles de l'étude CLL14 ayant démontré la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-Clb) en termes de survie sans progression, de taux de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale, **VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.**

La Commission souligne que bien que ce traitement soit à privilégier par rapport aux protocoles d'immunochimiothérapie utilisés en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib, en l'absence de données comparatives, sa place par rapport aux inhibiteurs de BTK ne peut être déterminée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Indication de l'AMM : « VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités » ¹
SMR	Important , en association à l'obinutuzumab, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM à savoir chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.
ASMR	Chez les patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du vénétoclax associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b), mise en évidence dans l'étude CLL14 avec un suivi médian de 28,1 mois chez 432 patients atteints de LLC, non précédemment traités, présentant des comorbidités, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0,35 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,53] ; p<0,0001), ainsi que de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ; - des limites de l'étude CLL14 (critère de jugement principal évalué par l'investigateur dans une étude en ouvert, peu de patients avec un del(17p)/mutationTP53 [12 %], absence de stratification sur ce critère...) ; - de l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ; - du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ; - et de l'absence de comparaison (directe ou indirecte) à l'ibrutinib qui représente le standard de traitement et qui a fait l'objet d'un développement concomitant ; <p>la Commission considère que VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC non précédemment traités et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.</p> <p>Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine : sans objet</p>
ISP	VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données disponibles de l'étude CLL14 ayant démontré la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) en termes de survie sans progression, de taux de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale, VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1 ^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. La Commission souligne que bien que ce traitement soit à privilégier par rapport aux protocoles d'immunochimiothérapie utilisés en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib, en l'absence de données comparatives, sa place par rapport aux inhibiteurs de BTK ne peut être déterminée.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « uniquement chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) », la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM

	En l'absence de données, VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LLC non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.
Population cible	La population cible de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, dans cette indication peut être estimée à environ 1050 patients par an.
Recommandations	La Commission recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par un scanner, lymphocytose, filtration glomérulaire) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypouricémiants, une hyperhydratation (orale ou intraveineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	16
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	17
7. Rappel des précédentes évaluations	17
8. Analyse des données disponibles	20
8.1 Efficacité	20
8.2 Qualité de vie	28
8.3 Tolérance	28
8.4 Résumé & discussion	34
8.5 Programme d'études	37
9. Place dans la stratégie thérapeutique	38
10. Conclusions de la Commission	39
10.1 Service Médical Rendu	39
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	41
10.3 Population cible	41
11. Autres Recommandations de la Commission	42
12. Informations administratives et réglementaires	43
13. Annexe	44

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **VENCLYXTO (vénétoclax), 10, 50 et 100 mg, comprimé pelliculé**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 09/03/2020 « en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir : « uniquement :

- chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine,
- chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53). »

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2) dont la surexpression a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC et LAM). Cette protéine agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie.²

Pour rappel, VENCLYXTO (vénétoclax) a obtenu une première AMM centralisée le 05/12/2016 en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles (1^{ère} ligne) ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne), 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 (3^{ème} ligne). Dans ses avis du 5 juillet 2017³ et du 04/09/2019⁴, la Commission lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important, une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) et a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, à l'exception des patients ayant une délétion 17p ou TP53 inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B soit en 1^{ère} ligne de traitement pour lesquels elle a rendu un avis défavorable au remboursement (SMR insuffisant).

Cette spécialité a également obtenu le 29/10/2018 une extension d'indication, en association au rituximab, dans le traitement de la LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. Dans cette indication la Commission a considéré que le SMR était important et que l'association VENCLYXTO + rituximab apportait une ASMR IV (mineure) par rapport à l'association bendamustine + rituximab⁵.

² EMA. VENCLYXTO – Product information. Résumé des caractéristiques du Produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_fr.pdf

³ VENCLYXTO – Avis de la CT du 05/07/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf

⁴ VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17438_VENCLYXTO_PIC_REEV_Avis2_CT17438.pdf

⁵ VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610_VENCLYXTO_PIC_EI_Avis2_CT17610.pdf

2. Indications

« VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

VENCLYXTO en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou 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.

VENCLYXTO en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. »

3. Posologie

« Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un syndrome de lyse tumorale (SLT). Pour prévenir et réduire le risque de SLT, il convient de suivre les informations présentées dans cette rubrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque, les mesures de prophylaxie, le schéma de titration de dose, la surveillance des valeurs biologiques et les interactions médicamenteuses.

Posologie

Leucémie lymphoïde chronique

Schéma de titration de dose

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg, comme indiqué dans le Tableau 1 [du RCP].

Tableau 1 [du RCP] : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LLC

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

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumorale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale.

Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab

Le vénétoclax doit être administré pendant 12 cycles au total, chacun comptant 28 jours : 6 cycles en association avec l'obinutuzumab, puis 6 cycles de vénétoclax en monothérapie.

Administrer l'obinutuzumab avec une dose de 100 mg le jour 1 du cycle 1, suivie d'une dose de 900 mg qui peut être administrée le jour 1 ou le jour 2. Administrer 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 de chaque cycle suivant de 28 jours, pour un total de 6 cycles.

Commencer le schéma de titration de dose de vénétoclax sur 5 semaines (voir Tableau 1) le jour 22 du cycle 1 et le poursuivre jusqu'au jour 28 du cycle 2.

Une fois que le schéma de titration de dose est achevé, la dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg une fois par jour du jour 1 du cycle 3 d'obinutuzumab jusqu'au dernier jour du cycle 12.

[...]

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. Se référer à la rubrique appropriée ci-dessous pour des détails spécifiques sur la prise en charge selon les indications.

Leucémie lymphoïde chronique

Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines chez tous les patients atteints de LLC, quels que soient le volume tumoral et les autres caractéristiques du patient. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose. Les facteurs de risque de SLT doivent être évalués pour chaque patient et une prophylaxie par hydratation et agents hypo-uricémiants doit être prévue avant l'administration de la première dose de vénétoclax afin de réduire le risque de SLT.

Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités, en particulier la diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min) et le volume tumoral. La splénomégalie peut accroître globalement le risque de SLT. Le risque peut diminuer au fur et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées. »

Se référer au RCP pour les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT recommandées lors du traitement par vénétoclax ainsi que pour les modifications de posologie en cas de SLT et d'autres toxicités.

4. Besoin médical

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine retrouvant une hyperlymphocytose.

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)⁶, 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 classification de Binet⁷ permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans⁸,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane de 5 à 8 ans⁹,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 4 ans. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 a été associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B^{10,11,12}.

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)^{13,14}.

⁶ 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.

⁷ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.

⁸ B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 78–84, 2015.

⁹ Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

¹⁰ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

¹¹ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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.

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

¹³ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

¹⁴ Cowppli-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).

La présence d'une 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 LLC¹⁵) 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^{16,17}. Chez les patients porteurs d'une 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 %¹⁸. Il est actuellement recommandé une recherche de délétion 17p, de mutation TP53 et du statut mutationnel IGVH avant mise sous traitement^{15,19,20,21}

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹⁹, du groupe français FILO 2020²¹, et celles de l'IWCLL 2018²⁰, 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 maladie²². En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une del(17p),
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence
 - CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est une option thérapeutique
- En l'absence de mutation TP53 ou de del(17p) :
 - Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient²³.
 - Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.

¹⁵ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021.

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

¹⁷ 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.

¹⁸ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Novembre 2021.

²² 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.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021.

- En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
- A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de del(17p).
- Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)

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

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de VENCLYXTO (vénétoclax) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ou ayant reçu au moins un traitement antérieur.

5.1 Médicaments

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

- Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, en fonction du statut mutationnel IGHV :
 - l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR),
 - ou l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
- Chez les patients inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » :
 - Les immunochimiothérapies associant anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-C1b)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine* (association hors-AMM qui figure dans les recommandations internationales)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (association faisant l'objet du présent avis)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ;
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)

En présence d'une délétion (del)17p ou d'une mutation TP53, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence. CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab) est une option thérapeutique.

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Immunothérapies anti CD20						
MABTHERA (rituximab) Roche et biosimilaires	Non	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011 (réévaluation)	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), - de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (FCR) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), - de la place de cette association FCR comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, la Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III , en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	En association au chlorambucil, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	18/02/2015 (inscription)	Important	En prenant en compte : - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	Oui
Chimiothérapie						
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	27/02/2019 (réévaluation)	Important	Compte tenu des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE déjà évaluées et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans la LLC, la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge en 1ère intention de la LLC dans une	Oui

population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine.

La Commission rappelle par ailleurs que l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE **apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)** dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;

Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B

<p>IMBRUVICA (ibrutinib)</p> <p>Janssen-Cilag</p>	<p>Non</p>	<p>IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) [...] en première ligne en cas de del(17p) ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.</p>	<p>17/06/2015</p>	<p>Important</p>	<p>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 [...] en première intention chez les patients présentant une del(17p) ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.</p>	<p>Oui</p>
		<p>En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.</p>	<p>20/03/2020 (réévaluation)</p>	<p>Important uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données disponibles issues de l'étude ALLIANCE qui démontrent la supériorité de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à l'association bendamustine/rituximab, comparateur cliniquement pertinent, avec un gain démontré sur la survie sans progression (HR = 0,39 ; IC95% : 0,26 – 0,58) évaluée en ouvert par les investigateurs, chez des patients âgés de plus de 65 ans, les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose, sans gain démontré sur la survie globale (critère secondaire considéré comme exploratoire), et en l'absence de recueil de données sur la qualité de vie, - des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale, - du profil de tolérance hématologique plus favorable de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab, bien que l'ibrutinib présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle, - et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles, <p>la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)</p>	<p>Oui</p>

				versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.		
		En association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	03/02/2021	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab), comparateur cliniquement pertinent, dans une étude randomisée en ouvert ayant inclus des patients majoritairement à haut risque (59%) en termes de survie sans progression (HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522]) et de survie globale (HR = 0,170 ; IC95% [0,053 ; 0,541]) après un suivi médian de 36,6 mois et avec des gains absolus non quantifiables (médianes non atteintes) à ce stade, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à l'administration au long court de l'ibrutinib, dans un contexte où les durées de traitement diffèrent puisque l'ibrutinib s'administre en continu jusqu'à progression et que le protocole FCR s'administre sur 6 mois, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au protocole FCR, dans un contexte où ce critère de jugement pertinent était un critère secondaire hiérarchisé, ce qui est à souligner même si le caractère ouvert de l'étude en limitait grandement l'interprétation, <p>la Commission considère que l'association ibrutinib + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans le traitement de 1ère ligne de la LLC chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53.</p>	Oui
CALQUENCE (acalabrutinib) AstraZeneca	non	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.	05/05/2021	Important uniquement : - chez les patients sans délétion 17p / mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine - chez les patients	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'association acalabrutinib et obinutuzumab (AO) versus chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) (HR = 0,10 ; IC95%, [0,06-0,17], p < 0,0001), ainsi que de l'acalabrutinib en monothérapie versus O-C1b (HR = 0,20 ; IC95%, [0,13-0,30], p < 0,0001), sur la survie sans progression (critère de jugement principal ou secondaire hiérarchisé) chez des patients avec une LLC non prétraitée (9,2% avec délétion 17p et 11,4% avec mutation TP53), - avec une médiane de survie sans progression non atteinte avec l'association AO et l'acalabrutinib en monothérapie, et de 22,6 mois dans le groupe O-C1b ; 	Oui

				<p>présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53</p>	<p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison à l'ibrutinib, comparateur jugé cliniquement plus pertinent que l'association chlorambucil + obinutuzumab au regard de la pratique actuelle et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, en particulier chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. - de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont, - de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire) - du besoin médical partiellement couvert en 1ère ligne de traitement par les alternatives disponibles et notamment l'ibrutinib, <p>la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, en 1ère ligne de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.</p>	
--	--	--	--	---	---	--

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

Dans l'indication de l'AMM, pour le traitement des patients adultes non précédemment traités atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO (vénétoclax) en association avec l'obinutuzumab, sont les médicaments cités dans le tableau 1 et les génériques de bendamustine en association au rituximab, recommandés bien que hors-AMM.

A noter que dans le périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire à savoir chez les patients adultes sans délétion 17p ni mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients adultes avec une délétion 17p ou mutation TP53, les CCP sont les médicaments cités dans le tableau 1 à l'exception du rituximab associé à la fludarabine et au cyclophosphamide (protocole FCR).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : « VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). »

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population restreinte aux patients dits « UNFIT »
Belgique	Non	NA
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	En cours	NA

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 5 juillet 2017 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indications	<p>VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p> <p>VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC 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.</p>
SMR (Libellé)	<p>Important uniquement dans le traitement de la LLC :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ; – 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. <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p>

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée (1ère ligne) et chez des patients inéligibles à un inhibiteur du BCR, en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données très limitées qui reposent sur 5 patients, issus d’une cohorte de tolérance, et vraisemblablement tous éligibles à l’ibrutinib au regard des critères inclusion/non inclusion de l’étude M13-982 ; – du risque de syndrome de lyse tumorale observé à l’instauration du traitement malgré le schéma de titration sur 5 semaines pouvant nécessiter des hospitalisations ; – du profil de tolérance marqué notamment par des troubles hématologiques (neutropénies) ; – de la présence d’une alternative disposant d’une AMM chez les patients inéligibles à ibrutinib (idelalisib + rituximab) ; – de la difficulté à identifier des patients qui seraient inéligibles à idelalisib + rituximab et donc de facto à ibrutinib (cf. AMM de idelalisib + rituximab) ; <p>la Commission considère que vénétoclax, en monothérapie, n’a pas de place dans cette indication.</p> <p>Dans la LLC avec délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2ème ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.</p> <p>Dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3ème ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.</p>
ASMR (Libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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, <p>la Commission considère que VENCLYXTO, en monothérapie, n’apporte pas d’amélioration du 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 en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p> <p>La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés au paragraphe 06 de l’avis.</p>
Date de l’avis (Motif de la demande)	<p>Avis du 4 septembre 2019</p> <p>(Réévaluation du service médical rendu et de l’amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission)</p>
Indications	<p>VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p>

	VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC 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.
SMR et ASMR (Libellé)	Au vu notamment des données actualisées de l'étude de phase II non comparative M14-032, la Commission estime qu'il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique de VENCLYXTO dans ses indications en monothérapie (cf. avis de la CT du 05/07/2017).
Place dans la stratégie thérapeutique	Il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de la place dans la stratégie thérapeutique de VENCLYXTO dans son indication en monothérapie (cf. avis de la CT du 05/07/2017).

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 4 septembre 2019 (Extension d'indication)
Indication	VENCLYXTO 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.
SMR (Libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	VENCLYXTO en association au rituximab constitue une option de traitement chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, notamment l'ibrutinib, n'est pas connue. Le choix du traitement de 2ème ligne et plus entre ces molécules doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et des profils de toxicité de chacune des modalités.
ASMR (Libellé)	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> – la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab démontrée par rapport à bendamustine + rituximab, dans une étude en ouvert, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), la médiane de SSP n'ayant pas été atteinte dans le groupe VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab et ayant été de 17 mois dans le groupe bendamustine + rituximab ; – l'absence de donnée robuste sur la survie globale considérée comme un critère exploratoire, du fait de la séquence hiérarchique d'analyse des critères secondaires interrompue en amont, – l'absence de donnée robuste de qualité de vie, 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.

8. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'**étude clinique de phase 3 CLL14**, ouverte, randomisée, multicentrique, de supériorité, réalisée chez 432 patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, et ayant comparé l'association vénétoclax + obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab.

8.1 Efficacité

8.1.1 Étude CLL14

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude CLL14 (BO25323) <i>A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax vs. obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02242942
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'association vénétoclax + obinutuzumab (VEN+O) par rapport à celle de l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-Clb), en 1 ^{ère} ligne de traitement de la LLC chez des patients adultes nécessitant un traitement et présentant des comorbidités, en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur.
Type de l'étude	Etude clinique de phase III de supériorité, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée menée en ouvert et en groupe parallèle, contrôlée.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">- Début de l'étude : 24/12/2014 (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus dans la phase de run-in)- Durée de suivi : 5 ans maximum après l'inclusion du dernier patient.- Analyse intermédiaire et finale de la SSP : extraction de la base au 17/08/2018 (28,1 mois de suivi médian)- Analyse supplémentaire 1 : extraction de la base au 23/08/2019 (39,57 mois de suivi médian)- Analyse supplémentaire 2 : extraction de la base au 11/09/2020 (52,35 mois de suivi médian)
Cadre et lieu de l'étude	Etude conduite dans 130 centres dans 21 pays, dont 15 centres en France ayant inclus 39 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans ou plus,- Atteints de LLC non précédemment traitée et documentée selon les critères iwCLL2008,- LLC nécessitant un traitement, en accord avec les critères iwCLL2008,- Score CIRS total > 6 OU clairance de la créatinine (ClCr) < 70 ml/min²⁴,- Espérance de vie > 6 mois,- Fonction médullaire adéquate, indépendante des facteurs de croissances ou du support transfusionnel au cours des 2 semaines précédant la sélection, et définie de la façon suivante :<ul style="list-style-type: none">- taux de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9$ /l,- numération plaquettaire $\geq 30 \times 10^9$ /l ; en cas de thrombopénie clairement liée à un envahissement médullaire par la LLC (selon l'évaluation de l'investigateur), la numération plaquettaire devait être $\geq 10 \times 10^9$ /l,- taux d'hémoglobine totale ≥ 9 g/dl (sans transfusion à moins que l'anémie ne soit liée à un envahissement médullaire par la LLC) ;- Fonction hépatique adéquate définie par des taux de bilirubine totale, d'ASAT et d'ALAT ≤ 2 fois la limite normale supérieure (LNS) à moins que l'anomalie soit clairement liée à la LLC,- Pour les patients avec un taux de lymphocytes < 5 000 cellules/μl au moment de la sélection, il était nécessaire de disposer de données confirmant une valeur ≥ 5 000 cellules/μl au moment du diagnostic de la maladie.

²⁴ Cette définition est utilisée dans le dossier pour définir les patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine du fait de leurs comorbidités.

<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Transformation de la LLC vers un lymphome non-Hodgkinien agressif, - Envahissement du système nerveux central connu, - Antécédent confirmé de leucoencéphalopathie multifocale progressive, - Score CIRS de 4 sur un organe ou un système individuel conduisant à une incapacité à recevoir le traitement, à l'exception des yeux, des oreilles, du nez, et de la gorge (à noter que les symptômes liés à la LLC ne devaient pas être inclus pour l'évaluation du score CIRS des patients lors de la sélection), - Présence d'une anémie hémolytique auto-immune non contrôlée ou d'une thrombopénie immunitaire, - Fonction rénale inadéquate définie par une CrCl < 30 ml/min, - Antécédent de cancer, à l'exception des tumeurs suivantes si le patient avait complètement récupéré des effets indésirables aigus liés à leur traitement (cancer traité chirurgicalement avec intention curative et sans signe d'activité de la maladie depuis au moins 3 ans, cancer cutané non-mélanome traité de façon adéquate ou lentigo maligna sans signe de maladie, carcinome du col de l'utérus in situ traité de façon adéquate et sans signe de maladie, cancer de la prostate précoce, localisé, de bas grade, réséqué/traité adéquatement, et sans signe de la maladie)
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comportait une phase de run-in au cours de laquelle 12 patients recevaient vénétoclax + obinutuzumab. Lors de cette phase, une fois que le 12ème patient inclus avait reçu 3 cycles de traitement de 28 jours, une évaluation était réalisée par le promoteur, le German CLL Study Group (GCLLSG) et le Comité Indépendant de Revue des Données (iDMC). L'étude était arrêtée si, parmi les 12 patients, au moins 1 était décédé suite à un événement lié au traitement ou au moins 1 avait présenté un événement indésirable (EI) de grade 4 lié à un syndrome de lyse tumorale malgré la prophylaxie mise en place. Dans le cas contraire, l'étude était poursuivie et les nouveaux patients inclus étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitement.</p> <p>Les évaluations tumorales avaient lieu au jour 1 des cycles 4, 7 et 9 et au jour 28 après l'arrêt du traitement (traitement complété ou arrêté prématurément). Puis les évaluations étaient poursuivies tous les 3 mois à partir de l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois post-traitement. Enfin, au-delà, une évaluation était réalisée tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après l'inclusion du dernier patient.</p>
<p>Randomisation</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée selon le stade Binet (A, B ou C) et la zone géographique (USA/Canada/Amérique centrale, Australie/Nouvelle-Zélande, Europe occidentale, Europe centrale et de l'Est, Amérique latine).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupe VEN+O</p> <ul style="list-style-type: none"> - obinutuzumab : voie intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J1 (ou 100 mg à J1 et 900 mg à J2), puis 1000 mg à J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6 (J1=J28) - vénétoclax : voie orale à la dose de 20 mg/j de J22 à J28 du cycle 1 puis dose progressive pour le cycle 2 (50 mg/j aux jours 1 à 7, 100 mg/j aux jours 8 à 14, 200 mg/j aux jours 15 à 21 et 400 mg/j aux jours 22 à 28) puis 400 mg/j du J1 ou J28 du cycle 3 ou cycle 12 (J1=J28). <p>Groupe O-Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> - obinutuzumab : voie intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J1 (ou 100 mg à J1 et 900 mg à J2), puis 1000 mg à J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6 (J1=J28) - Chlorambucil : IV à la dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle, jusqu'au cycle 12.

	<p>En cas de survenue d'un EI cliniquement significatif (neutropénie de grade 3-4, thrombopénie sévère [plaquettes <25 000 /μl] et/ou saignement symptomatique, réaction à la perfusion de grade 3-4, syndrome de lyse tumorale de grade 3-4, EI non hématologique de grade 3-4, toxicité non hématologique de grade 2), l'un et/ou l'autre médicament des associations évaluées pouvait être interrompu ou sa dose pouvait être réduite (sauf pour l'obinutuzumab).</p> <p>A noter particulièrement qu'après réduction des doses de vénétoclax ou chlorambucil, une augmentation progressive était permise si le patient était stable pendant 2 semaines à la dose la plus faible. Les patients arrêtant le traitement par vénétoclax ou chlorambucil suite à une toxicité, devaient</p> <p>Les traitements concomitants étaient autorisés à l'exception de la radiothérapie, de l'immunothérapie, de l'hormonothérapie (autre que les contraceptifs, les traitements hormonaux de substitution et l'acétate de megestrol) et de tout traitement pour le lymphome ou la leucémie (approuvé ou expérimental). Si un des traitements non autorisés était administré, le traitement évalué était arrêté.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression, d'une rechute de la maladie (selon les critères iwCLL2008) ou du décès du patient toutes causes confondues</p>
Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés	<ul style="list-style-type: none"> – Survie sans progression (SSP) évaluée par le comité de revue indépendant (CRI), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression, d'une rechute de la maladie (selon les critères iwCLL2008) ou du décès du patient toutes causes confondues ; – Taux de MRD, défini comme la proportion de patients ayant une maladie indétectable dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse, déterminé par ASO-PCR (proportion de cellules leucémiques <0,01% du total des leucocytes et limite de détection \leq0,01% – Taux de réponse complète (RC) évalué par l'investigateur selon les critères iwCLL2008, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) ou une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) ; – Taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur selon les critères iwCLL2008, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) ou une réponse partielle (RP) ; – survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient toutes causes confondues ; <p>A noter que d'autres critères de jugements secondaires non hiérarchisés ont été analysés dans l'étude CLL14, notamment la durée de réponse, le délai jusqu'à traitement ultérieur et la survie sans événement ainsi que la qualité de vie (questionnaires EORTC-QLQ-C30, MDASI-CLL et EQ-5D-3L). En raison de leur caractère exploratoire (absence de contrôle du risque alpha due à la multiplicité des tests), les résultats ne sont pas présentés.</p>
Nombre de sujets nécessaires	<p>En faisant l'hypothèse d'une médiane de SSP de 27 mois dans le groupe O-C1b et de 41,5 mois dans le groupe VEN+O (HR = 0,65), afin de détecter une différence statistiquement significative entre les groupes avec une puissance de 80 %, au risque d'erreur alpha 5 % et considérant un taux annuel de sortie d'étude de 10 %, 420 patients devaient être inclus dans la phase randomisée de l'étude et 12 patients dans la phase de run-in. En tenant compte de l'ensemble de ces éléments, il était nécessaire d'observer un total de 170 événements de SSP pour pouvoir réaliser l'analyse finale.</p>
Analyse des résultats	<p><i>Dates d'analyses</i></p> <p>Une analyse intermédiaire devait être réalisée quand 65% des événements de SSP (critère de jugement principal) prévus pour l'analyse finale ont été observés. L'analyse finale de la SSP était prévue quand 110 événements de SSP étaient rapportés. A noter que si le degré de significativité sur le critère de jugement principal lors de cette analyse intermédiaire était < 0,0019 alors l'analyse intermédiaire était considérée comme l'analyse finale pour ce critère.</p> <p>La survie globale devait être analysée lors de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la SSP et une analyse finale de la SG était également prévue.</p> <p>Des analyses supplémentaires post-hoc (non prévues au protocole) ont également été réalisées au 23/08/2019 (suivi médian de 39,57 mois) et au 11/09/2020 (suivi médian de 52,35 mois).</p> <p><i>Méthode d'analyse des critères de jugement</i></p> <p>L'analyse de la SSP (critère de jugement principal) a été réalisée à l'aide d'un test log-rank stratifié bilatéral. L'Hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance à 95% pour la comparaison entre les traitements ont été estimés par un modèle de Cox proportionnel aléatoire et stratifié. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSP. La médiane de SSP ainsi que les taux de SSP à 1, 2 et 3 ans et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'une méthode de Brookmeyer Crowley. Pour l'analyse de la SSP les patients ont été censurés à la date de la dernière</p>

évaluation s'ils n'avaient pas progressé/rechuté ou n'étaient pas décédés ou à la date de randomisation +1 jour s'ils n'avaient aucune évaluation disponible de la LLC après l'initiation et n'étaient pas décédés.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la SSP (log-rank non stratifié, censure des patients ayant initié un traitement non prévu au protocole et n'ayant pas présenté de progression/rechute, censure des patients ayant progressé/rechuté ou étant décédé après avoir manqué au moins 2 visites consécutives)

Les critères de jugement secondaires qualitatifs (SSP, SG, DOR, SSE et délai avant initiation d'un nouveau traitement) ont été analysés selon la même méthode que celle décrite ci-dessus pour le critère de jugement principal.

Les comparaisons entre les groupes sur les critères quantitatifs (ORR, CRR et MRD indétectable) ont été réalisées à l'aide de tests de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Contrôle du risque alpha

Dans l'étude CLL14, la méthode de Fallback a été mise en place afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests (cf. tableau ci-dessous). Cette méthode consiste à la hiérarchisation du critère de jugement principal et des principaux critères de jugement secondaires pour que chaque critère soit testé au risque d'erreur alpha 5 %, à la condition que le test précédent ait atteint la significativité statistique. A l'inverse si la différence entre les groupes n'était pas démontrée sur un des critères, alors l'analyse hiérarchique était rompue et les critères suivants étaient considérés comme exploratoires.

De plus afin de contrôler l'inflation du risque alpha due aux différentes analyses prévues pour la SSP et la SG, le risque alpha alloué à ces deux critères a été partagé entre les différentes analyses.

	Endpoint	Alpha Spend at Interim Analysis	Progression-Free Survival Final Analysis	Overall Survival Final Analysis FA
1	INV-assessed PFS ¹ .	0.0019	0.049	NA
2	IRC-assessed PFS ¹ .	0.0019	0.049	NA
3	MRD in bone marrow at EOT assessment	0.05	NA	NA
4	CR (investigator assessed) at EOT assessment	0.05	NA	NA
5	MRD in peripheral blood at EOT assessment	0.05	NA	NA
6	MRD in CR in bone marrow at EOT assessment	0.05	NA	NA
7	MRD in CR in peripheral blood at EOT assessment	0.05	NA	NA
8	ORR (investigator assessed) at EOT assessment	0.05	NA	NA
9	OS ²	0.007	0.011	0.045

Populations d'analyse

- Population en Intention de Traiter (ITT) composée de tous les patients randomisés. Ces patients étaient évalués selon le groupe dans lequel ils ont été randomisés. Il s'agissait de la population d'analyse des critères de jugement d'efficacité.
- Population d'analyse de la qualité de vie : composée de l'ensemble des patients ayant au moins une évaluation à l'initiation et une évaluation post-initiation sur un des critères d'évaluation de la qualité de vie. Ces patients étaient évalués selon le groupe dans lequel ils ont été randomisés.
- Population de tolérance : composée de tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Ces patients étaient évalués selon le traitement effectivement reçu.

Principaux amendements au protocole

- Amendement n°5 du 2 novembre 2015 : Analyse cytogénétique réalisée lors de la visite de sélection pour assurer la disponibilité des résultats avant la randomisation et ainsi permettre aux investigateurs de décider si des traitements alternatifs devraient être utilisés, particulièrement pour les patients avec anomalie de TP53.

8.1.1.2 Résultats

→ Effectifs

Au total, 432 patients ont été randomisés dans l'étude CLL14, 216 dans chaque groupe, représentant la population ITT. Parmi ceux-ci, 426 ont reçu au moins 1 dose de traitement, soit 212 (98,1 %) dans le groupe VEN+O et 214 (99,1 %) dans le groupe O-Clb.

A la date de l'analyse principale (17 août 2018), avec un suivi médian de 28,1 mois, respectivement 198 patients (93,4 %) du groupe VEN+O et 190 patients (88,7 %) du groupe O-Clb ont terminé la phase en association et ont continué à recevoir le vénétoclax ou le chlorambucil en monothérapie.

A cette date, 45 patients du groupe VEN+O (21,2 %) avaient arrêté leur traitement que ce soit au moment du traitement par l'association (n=13) ou du traitement en monothérapie (n=32). Dans le groupe O+clb, 54 patients (25,2 %) avaient arrêté leur traitement (dont 30 lors du traitement en monothérapie). Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient les événements indésirables.

A la date de l'analyse la plus actualisée (analyse supplémentaire n° 2 du 11 septembre 2020), avec un suivi médian de 52,3 mois, 169 patients du groupe VEN+O (78,2 %) et 160 du groupe O-Clb (74,1 %) étaient en cours de suivi post-traitement.

La figure 1 ci-dessous détaille la répartition et le suivi des patients dans l'étude CLL14 ainsi que les raisons d'arrêt de traitement et de suivi dans l'étude.

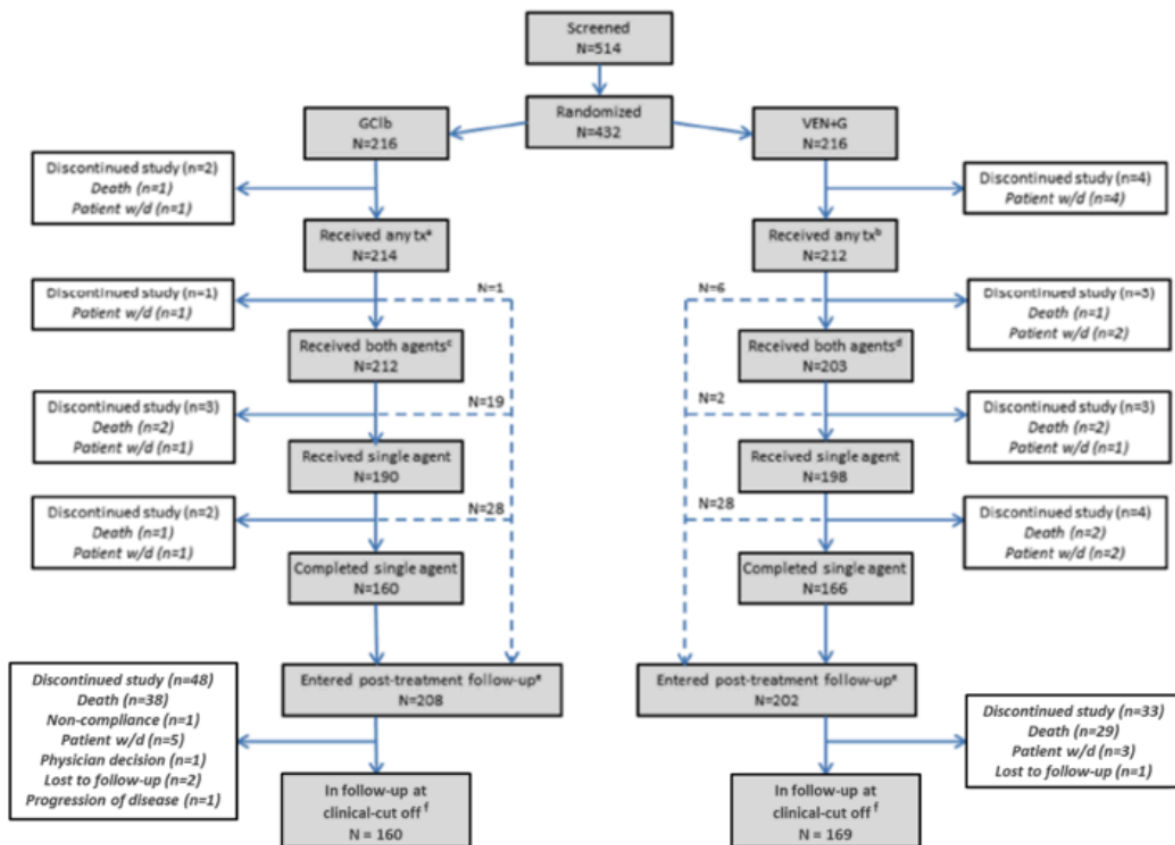


Figure 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CLL14

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient globalement comparables entre les groupes. Elles sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessus.

Les patients étaient principalement des hommes (66,9 %), d'âge moyen 71,1 ans (60,4 % avaient plus de 70 ans). La maladie avait été diagnostiquée il y a 3,68 ans en moyenne et était de stade binet B ou C dans 79,1 % des cas. A noter qu'un peu plus de 20 % des patients étaient de stade A mais étaient en majorité comorbides (score CIRS > 6 dans 84 % des cas et clairance à la créatinine < 70 ml/min dans plus de la moitié des cas). Les patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 dans la majorité des cas (seuls 12 % avaient un score ECOG de 2). Seuls 11,8 % présentaient une délétion 17p/mutation TP53.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CLL14

	Groupe VEN+O (N = 216)	Groupe O-C1b (N = 216)	Total (N = 432)
Age, ans			
Moyenne (ET)	71,1 (8,2)	71,1 (8,0)	71,1 (8,1)
40-59 ans, n (%)	18 (8,3)	16 (7,4)	34 (7,9)
60-69 ans, n (%)	64 (29,6)	73 (33,8)	137 (31,7)
≥ 70 ans, n (%)	134 (62,0)	127 (58,8)	261 (60,4)
Sexe, n (%)			
Hommes	146 (67,6)	143 (66,2)	289 (66,9)
Femmes	70 (32,4)	73 (33,8)	143 (33,1)
Zone géographique, n (%)			
USA/Canada/Amérique centrale	21 (9,7)	20 (9,3)	41 (9,5)
Australie/Nouvelle-Zélande	32 (14,8)	32 (14,8)	64 (14,8)
Europe occidentale	85 (39,4)	85 (39,4)	170 (39,4)
Europe centrale et de l'Est	66 (30,6)	65 (30,1)	131 (30,3)
Amérique latine	12 (5,6)	14 (6,5)	26 (6,0)
Ancienneté de la maladie (années)			
Moyenne (ET)	3,75 (3,75)	3,61 (4,00)	3,68 (3,87)
< 3 ans, n (%)	115 (53,2)	124 (57,7)	239 (55,5)
< 6 ans, n (%)	57 (26,4)	48 (22,3)	105 (24,4)
≥ 6 ans, n (%)	44 (20,4)	43 (20,0)	87 (20,2)
Classification de BINET, n (%)			
Stade A	45 (20,8)	45 (20,8)	90 (20,8)
Stade B	76 (35,2)	78 (36,1)	154 (35,6)
Stade C	95 (44,0)	93 (43,1)	188 (43,5)
Score ECOG, n (%)			
0	89 (41,2)	103 (47,9)	192 (44,5)
1	99 (45,8)	87 (40,5)	186 (43,2)
2	27 (12,5)	25 (11,6)	52 (12,1)
3	1 (0,5)	0	1 (0,2)

Mutation TP53 et/ou délétion 17p, n (%)

n évaluables*	209	208	417
Oui	25 (12,0)	24 (11,5)	49 (11,8)
Non	184 (88,0)	184 (88,5)	369 (88,2)

Statut mutationnel IGHV, n (%)

Muté	76 (35,2)	83 (38,4)	159 (36,8)
Non muté	121 (56,0)	123 (56,9)	244 (56,5)
Non évaluable	3 (1,4)	2 (0,9)	5 (1,2)
Echantillon manquant	16 (7,4)	8 (3,7)	24 (5,6)

Score CIRS (point)

Moyenne (ET)	9,35 (3,73)	8,83 (4,11)	9,09 (3,93)
≤ 6, n (%)	30 (13,9)	39 (18,1)	69 (16,0)
> 6, n (%)	186 (86,1)	177 (81,9)	363 (84,0)

Clairance de la créatinine (ml/min)

n évaluables*	215	213	428
Moyenne (ET)	86,07 (246,91)	82,63 (150,11)	84,36 (204,31)
<70 ml/min, n (%)	128 (59,5)	118 (55,4)	246 (57,5)
≥70 ml/min, n (%)	87 (40,5)	95 (44,6)	182 (42,5)

➔ **Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)**

A la date de l'analyse principale (17 août 2018), avec un suivi médian de 28,1 mois, 30 événements (13,9 %) et 77 événements (35,6 %) ont été rapportés respectivement dans les groupes VEN+O et O-Clb.

Bien que la médiane de SSP ne fût atteinte dans aucun des deux groupes, les résultats démontrent à ce stade la supériorité statistiquement significative du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur la survie sans progression (HR = 0,35 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,53] ; p<0,0001). Parmi ces événements, 16 décès ont été rapportés dans le groupe VEN+O (33,3 %) vs 8 (10,4 %) dans le groupe O-Clb.

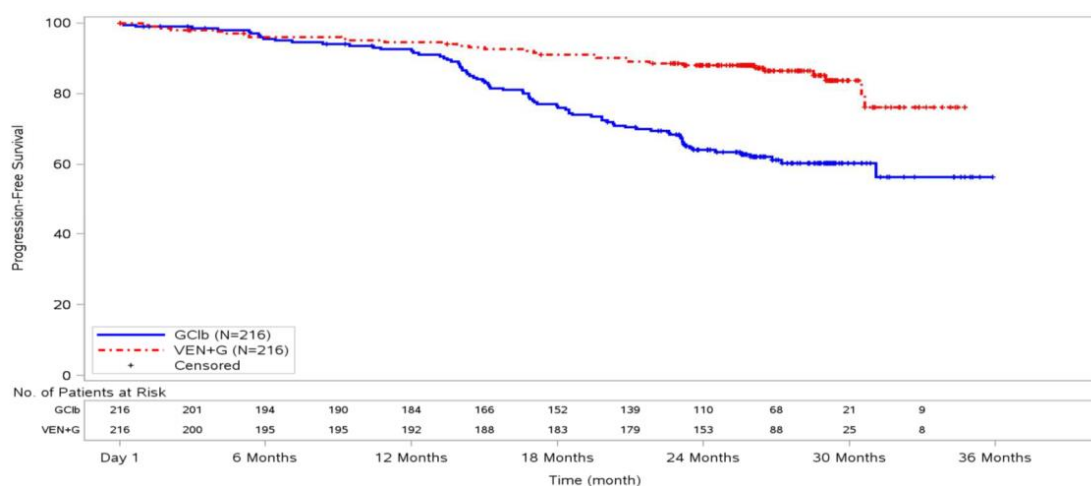


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)

– Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité menées sur le critère de jugement principal en utilisant un test du log-rank non stratifié, en censurant les patients ayant initié un traitement non prévu au protocole et n'ayant pas présenté de progression/rechute et en censurant les patients ayant progressé/rechuté ou étant décédé après avoir manqué au moins 2 visites consécutives, ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

– Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe menées sur le critère de jugement principal ont été réalisées à titre exploratoire considérant l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests. A titre informatif les résultats suggèrent la supériorité du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur une majorité de sous-groupes à l'exception de certains sous-groupe listés ci-après dont la plupart avaient un effectif faible (< 60 ans [n = 34], fièvre à l'inclusion [n = 23], groupe géographique USA/canada/Amérique centrale [n = 41], risque de syndrome de lyse faible à l'inclusion [n = 55], score CIRS ≤ 6 à l'inclusion [n = 69], clairance créatinine < 50 ml/min [n = 85], IGVH muté [n = 159], absence d'anomalie cytogénétique del17p/del11q/trisomie 12/del13q [n = 92], ECOG = 2 [n = 52], délai depuis le diagnostic ≥ 6 ans [n = 87]).

Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 1.

– Résultats actualisés

A titre exploratoire, les résultats de l'analyse supplémentaire post-hoc la plus actualisé (date d'analyse du 11 septembre 2020), avec un suivi médian de 52,4 mois, suggèrent le maintien de la supériorité du groupe VEN+O vs O-Clb sur la survie sans progression (61 événements vs 138 événements ; HR = 0,33 ; IC_{95%} [0,25 ; 0,45]). A cette date, la médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe VEN+O (IC_{95%} [57,3 ; NA]) et était de 36,4 mois dans le groupe O-Clb (IC_{95%} [34,1 ; 41,0]).

→ Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous selon l'ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie au protocole. Les résultats montrent la supériorité du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur l'ensemble des critères à l'exception du dernier critère de survie globale (p = 0,5216).

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude CLL14 ; analyse principale du 17 aout 2018 ; population ITT)

Critère	Résultats
	Groupe VEN-O (n = 216) vs groupe O-Clb (n = 216)
Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI, n _{événements} (%)	29 (13,4) vs 79 (36,6) ; HR = 0,33 ; IC _{95%} [0,22 ; 0,51] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,0019
Taux MRD indétectable dans la moelle osseuse, n (%)	123 (56,9) vs 37 (17,1) ; OR = 6,40 ; IC _{95%} [4,10 ; 9,98] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de réponse complète (RC), n (%)	107 (49,5) vs 50 (23,1) ; OR = 3,31 ; IC _{95%} [2,17 ; 5,05] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de MRD indétectable dans le sang périphérique, n (%)	163 (75,5) vs 76 (35,2) ; OR = 5,67 ; IC _{95%} [3,73 ; 8,60] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05

Taux MRD indétectable dans la moelle osseuse et RC, n (%)	73 (33,8) vs 23 (10,6) ; OR = 4,28 ; IC_{95%} [2,56 ; 7,18] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de MRD indétectable dans le sang périphérique et RC, n (%)	91 (42,1) vs 31 (14,4) ; OR = 4,34 ; IC_{95%} [2,72 ; 6,93] ; p < 0,0001 ; α prédéfini = 0,05
Taux de réponse globale (ORR), n (%)	183 (84,7) vs 154 (71,3) ; OR = 2,25 ; IC_{95%} [1,40 ; 3,63] ; p = 0,0007 ; α prédéfini = 0,05
Survie globale (SG), n événements (%)	20 (9,3) vs 17 (7,9) ; HR = 1,24 ; IC_{95%} [0,64 ; 2,40] ; p = 0,5216 (NS) ; α prédéfini = 0,0019

A titre informatif, les résultats actualisés de l'analyse supplémentaire du 11 septembre 2020 montrent :

- un taux de MRD indétectable dans le sang périphérique de 22,2 % dans le groupe VEN+O vs 3,7 % dans le groupe O-C1b ;
- un taux de réponse globale de 84,7 % dans le groupe VEN+O vs 71,3 % dans le groupe O-C1b dont respectivement 46,3 % et 21,8 % de réponses complètes ;
- un nombre de décès de 34 (15,7 %) dans le groupe VEN+O et 41 (19,0 %) dans le groupe O-C1b avec une médiane non atteinte.

A noter que d'autres critères de jugement secondaires ont été testés. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés.

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CLL14 à l'aide des questionnaires EORTC-QLQ-C30, MDASI-CLL et EQ-5D-3L. En raison de l'absence de contrôle du risque alpha due à la multiplicité des tests et du caractère ouvert de l'étude, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude CLL14

Les résultats de tolérance de l'étude CLL14 sont présentés à la date de l'analyse principale (17 août 2018) et dès que possible à la date de l'analyse supplémentaire la plus actualisée (11 septembre 2020).

→ Population de tolérance

Pour rappel, la population de tolérance est définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude. Ainsi, sur les 432 patients randomisés, 212 patients dans le groupe VEN+O et 214 patients dans le groupe O-C1b étaient inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

→ Événements indésirables (EI)

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable était de 94,3 % dans le groupe VEN+O et de 99,5 % dans le groupe O-C1b. Les EI les plus fréquemment rencontrés ($\geq 10\%$ des patients dans un des deux groupes) sont décrits dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Evénements indésirables le plus fréquents (étude CLL14 ; analyse principale ; population de tolérance)

Evénement	VEN+O N=212	O-C1b N=214
Neutropénie	122 (57,5)	122 (57,0)
Réaction liée à la perfusion	95 (44,8)	110 (51,4)
Diarrhée	59 (27,8)	32 (15,0)
Thrombopénie	51 (24,1)	50 (23,4)
Fièvre	48 (22,6)	33 (15,4)
Nausée	40 (18,9)	46 (21,5)
Anémie	35 (16,5)	40 (18,7)
Toux	34 (16,0)	25 (11,7)
Fatigue	32 (15,1)	30 (14,0)
Constipation	28 (13,2)	19 (8,9)
Céphalée	24 (11,3)	21 (9,8)

Une différence entre les groupes (> 5 %) était observée :

- en faveur de VEN+O pour les réactions liées à la perfusion (44,8 % vs. 51,4 %),
- en faveur de O-C1b pour les diarrhées (27,8 % vs. 15,0 %) et la fièvre (22,6 % vs. 15,4 %).

L'incidence des EI de grade 3-4 était similaire dans les 2 groupes avec quelques différences mineures entre les groupes concernant :

- les neutropénies de grade 3-4 plus fréquentes dans le groupe VEN+O par rapport à O-C1b (52,8 % vs. 48,1 %). Les hyperglycémies, diarrhées et hypertensions de grade 3-4 avaient une incidence faible dans les 2 groupes mais ces incidences tendaient à être plus élevées avec VEN+O (respectivement 3,8 % vs. 1,4 % ; 4,2 % vs. 0,5 % et 2,8 % vs. 0,5 %),
- les leucopénies de grade 3-4 plus fréquentes dans le groupe O-C1b (2,4 % vs. 4,7 %).

Les incidences des EI et des EI de grade 3-4 étaient similaires lors de l'analyse actualisée du 11 septembre 2020.

➔ Evénements indésirables graves (EIG)

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG était de 49,1 % dans le groupe VEN+O et de 42,1 % dans le groupe O-C1b. Les EI les plus fréquemment rencontrés (≥ 2 % des patients dans un des deux groupe) sont décrits dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Evénements indésirables graves les plus fréquents (étude CLL14 ; analyse principale ; population de tolérance)

Evénement	VEN+O N=212	O-C1b N=214
Réaction liée à la perfusion	9 (4,2)	13 (6,1)
Pneumonie	10 (4,7)	9 (4,2)
Neutropénie fébrile	11 (5,2)	8 (3,7)
Fièvre	8 (3,8)	7 (3,3)
Sepsis	6 (2,8)	2 (0,9)

A la date de l'analyse actualisée du 11 septembre 2020, les EI le plus fréquents (> 1 % des patients dans un des deux groupes) étaient les pneumonies (3,5 % dans le groupe VEN+O vs 1,9 % dans le groupe O-Clb), les sepsis (2,5 % vs 0,5 %), les neutropénies fébriles (1,5 % vs 0,5 %), infarctus du myocarde (1,5 % vs 0%), bronchopneumopathies chroniques obstructives (1,0 % vs 1,4 %) et fibrillations auriculaires (0,5 % vs 1,4 %).

→ Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement était de 19,8 % (n = 42) dans le groupe VEN+O et de 22 % (n = 47) dans le groupe O-Clb. Parmi ceux-ci, 27 (12,7 %) et 31 (14,5 %) concernaient respectivement le vénétoclax et le chlorambucil. Parmi les EI les plus fréquents pour l'arrêt du vénétoclax on note les sepsis (n = 5), l'asthénie (n = 2) et l'anémie (n = 2).

→ Décès

A la date de l'analyse principale, 37 patients de la population ITT étaient décédés, 20 dans le groupe VEN+O (9,3 %) vs 17 dans le groupe O-Clb (7,9 %). Parmi ceux-ci 24 décès, 16 dans le groupe VEN+O [7,4 %] vs 8 dans le groupe O-Clb [3,7 %], étaient consécutifs à un EI.

Le seul motif de décès rapporté chez plus d'un patient était les sepsis (5 patients [2,3 %] dans le groupe VEN+O et 2 [0,5 %] dans le groupe O-Clb).

A titre informatif, seuls 6 EI ayant entraîné le décès ont été jugés liés au traitement par l'investigateur

Dans le groupe VEN+O :

- 3 cas liés à obinutuzumab seul : pneumonie fongique, syndrome myélodysplasique et sepsis,
- 1 cas lié à vénétoclax seul : sepsis,
- et 1 cas lié à l'association VEN+O : infection.

Dans le groupe O-Clb : 1 choc septique, jugé lié à chlorambucil et obinutuzumab.

Avec deux ans de suivi additionnel par rapport à l'analyse principale (analyse actualisée du 11 septembre 2020), 40 décès supplémentaires étaient survenus au cours de l'étude, 14 dans le groupe VEN+O et 26 dans le groupe O-Clb. Parmi ceux-ci, les décès ont été consécutifs à un EI pour 15 patients (8 dans le groupe VEN+O vs 7 dans le groupe O-Clb)

→ EI d'intérêt

Le tableau 6 ci-dessous résumé la fréquence des EI d'intérêt particulier dans les deux groupes de traitement

Tableau 6. Événements d'intérêt particulier (étude CLL14 ; population de tolérance ; analyse principale du 17 août 2018)

Événement	VEN+O N=212	O-Clb N=214
Infection de grade ≥3		

Patients avec au moins 1 EI	47 (22,2)	40 (18,7)
Nombre d'EI	69	59
Infection grave		
Patients avec au moins 1 EI	50 (23,6)	34 (15,9)
Nombre d'EI	70	51
Nouvelle tumeur primitive		
Patients avec au moins 1 EI	40 (18,9)	30 (14,0)
Nombre d'EI	47	42
Syndrome de lyse tumorale		
Patients avec au moins 1 EI	3 (1,4)	7 (3,3)
Transformation de Richter		
Patients avec au moins 1 EI	3 (1,4)	3 (1,4)

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

Le résumé des risques du PGR de VENCLYXTO (vénétoclax) (version 8.0 de mai 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome de Lyse Tumorale Neutropénies Infection grave
Risques importants potentiels	Toxicité embryofœtale Erreurs médicamenteuses Syndrome de Richter (pour la LLC uniquement) Cancer secondaire Tolérance chez les insuffisants hépatiques sévères
Informations manquantes	Tolérance chez les insuffisants rénaux sévères Tolérance chez les patients avec une durée de traitement longue (> 12 mois) (pour la LLC uniquement)

8.3.3 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance reposent également sur le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR n°8) couvrant la période du 5 décembre 2019 au 4 décembre 2020. Durant cette période :

- L'exposition a été estimée à 19 559 patients-années (pour une exposition cumulée depuis la commercialisation de 36 344 patients-années et une exposition pendant les essais cliniques de 4 643 patients) ;
- Un total de 4 720 EI (dont 1 823 graves) a été rapporté pour un nombre cumulé d'EI depuis le 11 avril 2016 de 12 373 dont 5 170 étaient graves ;
- Deux signaux de tolérance ont été ouverts puis clos :
 - l'augmentation de la sévérité des syndromes de lyse tumorale dans la LLC suite aux activités de surveillance du laboratoire. L'analyse des cas a confirmé le signal qui a été intégré au RCP et l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé

- la leucoencéphalopathie multifocale progressive, à la demande du PRAC. L'analyse des cas disponibles n'a pas permis d'identifier un lien de causalité entre ces événements et l'utilisation du vénétoclax.
- Le laboratoire a évalué plusieurs risques liés à l'utilisation du vénétoclax, notamment le risque de thrombopénie, d'affections cardiaques, de glossite exfoliatrice marginée, d'utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux, d'infections à herpes virus 6, d'affections biliaires et hépatiques. L'analyse de ces risques par le laboratoire n'a pas mis en évidence de relation de causalité claire avec l'utilisation du vénétoclax selon le laboratoire, n'a pas apporté de nouvelles informations pertinentes par rapport au profil de tolérance connu et n'a pas entraîné l'ouverture d'un signal de tolérance et pour la majorité des cas ;
- Aucune modification du document de référence de sécurité n'a été réalisée à l'exception de l'ajout de l'augmentation de la sévérité des syndromes de lyse tumorale chez les patients atteints de LLC dans le RCP.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Leucémie lymphoïde chronique

Le profil global de tolérance de VENCLYXTO est basé sur les données de 758 patients atteints de LLC traités par le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab ou en monothérapie dans les études cliniques. L'analyse de tolérance a inclus les patients de deux études cliniques de phase III (CLL14 et MURANO), de deux études cliniques de phase II (M13-982 et M14-032) et d'une étude clinique de phase I (M12-175). L'étude CLL14 était une étude randomisée, contrôlée, dans laquelle 212 patients atteints d'une LLC non précédemment traités et présentant des comorbidités ont reçu le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab. L'étude MURANO était une étude contrôlée, randomisée, dans laquelle 194 patients atteints de LLC préalablement traités ont reçu le vénétoclax en association avec le rituximab. Dans les études de phase II et l'étude de phase I, 352 patients atteints de LLC préalablement traités, dont 212 patients porteurs de la délétion 17p et 146 patients en échec d'un traitement par un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B, ont été traités par vénétoclax en monothérapie (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax dans les études en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab étaient : neutropénie, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents étaient : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, fatigue et infection des voies respiratoires supérieures.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab étaient : pneumonie, septicémie, neutropénie fébrile et SLT. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) étaient : pneumonie et neutropénie fébrile. [...]

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Leucémie lymphoïde chronique

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec VENCLYXTO en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab, ou en monothérapie chez les patients atteints de LLC sont récapitulées dans le Tableau 8 [du RCP].

Tableau 8 [du RCP]: Effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LLC traités par vénétoclax

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Tous grades ^a	Grade ≥3 ^a
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures	
	Fréquent	Septicémie Infection urinaire	Septicémie Pneumonie Infection urinaire Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie Anémie Lymphopénie	Neutropénie Anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile	Neutropénie fébrile Lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie	
	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale Hyperuricémie	Syndrome de lyse tumorale Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie Hyperuricémie
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées Constipation	
	Fréquent		Diarrhée Vomissements Nausées
	Peu fréquent		Constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	
	Fréquent		Fatigue
Investigations	Fréquent	Créatininémie augmentée	
	Peu fréquent		Créatininémie augmentée

^a Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 et M12-175).

[...]

Arrêt du traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Leucémie lymphoïde chronique

Des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 16 % des patients traités par le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab dans les études CLL14 et MURANO, respectivement. Dans les études du vénétoclax en monothérapie, 11 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables.

Des réductions posologiques en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 21 % des patients traités par l'association du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14, 15 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO et chez 14 % des patients traités par vénétoclax dans les études en monothérapie.

Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 74 % des patients traités par l'association du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14 et chez 71 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement par vénétoclax était la neutropénie (41 % et 43 % dans les études CLL14 et MURANO, respectivement). Dans les études en monothérapie avec le vénétoclax, des interruptions de traitement dûs à des effets indésirables ont été observées chez 40% des patients ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné une interruption de traitement était la neutropénie (5%). [...] »

8.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **VENCLYXTO (vénétoclax), 10, 50 et 100 mg, comprimé pelliculé**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 09/03/2020 « en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ».

A noter que le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir : « uniquement :

- chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine,
- chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53). »

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude clinique institutionnelle CLL14, réalisée par le German CLL Study Group (GCLLSG).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude CLL14 est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association vénétoclax + obinutuzumab (VEN+O) par rapport à celle de l'association obinutuzumab + chlorambucil (O-C1b), en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez des patients adultes nécessitant un traitement et présentant des comorbidités.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 ans et plus, atteints de LLC non précédemment traitée et posséder un score CIRS > 6 ou une clairance de la créatinine (ClCr) < 70 ml/min

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir l'association VEN+O ou l'association O-C1b. La randomisation était centralisée et stratifiée selon le stade Binet (A, B ou C) et la zone

géographique (USA/Canada/Amérique centrale, Australie/Nouvelle-Zélande, Europe occidentale, Europe centrale et de l'Est, Amérique latine).

L'obinutuzumab était administré par voie intraveineuse pendant 6 cycles de 28 jours, selon un schéma de dose conforme à son AMM. Le vénétoclax était administré par voie orale à la dose de 20 mg/j de J22 à J28 du cycle 1 puis à dose progressive pour le cycle 2 (50 mg/j aux jours 1 à 7, 100 mg/j aux jours 8 à 14, 200 mg/j aux jours 15 à 21 et 400 mg/j aux jours 22 à 28) puis 400 mg/j du J1 ou J28 du cycle 3 ou cycle 12 (J1=J28). Le schéma de titration de dose est conforme à celui validé par l'AMM dans le but de diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale.

Au total, 432 patients ont été randomisés dans l'étude CLL14, 216 dans chaque groupe, représentant la population ITT. Parmi ceux-ci, 426 ont reçu au moins 1 dose de traitement, soit 212 (98,1 %) dans le groupe VEN+O et 214 (99,1 %) dans le groupe O-Clb.

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient principalement des hommes (66,9 %), d'âge moyen 71,1 ans (60,4 % avaient plus de 70 ans). La maladie avait été diagnostiquée il y a 3,68 ans en moyenne et était de stade binet B ou C dans 79,1 % des cas. A noter qu'un peu plus de 20 % des patients étaient de stade A mais étaient en majorité comorbides (score CIRS > 6 dans 84 % des cas et clairance à la créatinine < 70 ml/min dans plus de la moitié des cas). Les patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 dans la majorité des cas (seuls 12 % avaient un score ECOG de 2). Seuls 11,8 % présentaient une délétion 17p/mutation TP53.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression, d'une rechute de la maladie (selon les critères iwCLL2008) ou du décès du patient toutes causes confondues. A la date de l'analyse principale (17 août 2018), avec un suivi médian de 28,1 mois, 30 événements (13,9 %) et 77 événements (35,6 %) ont été rapportés respectivement dans les groupes VEN+O et O-Clb. Les résultats démontrent ainsi la supériorité statistiquement significative du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur la survie sans progression (HR = 0,35 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,53] ; p<0,0001).

Les résultats de l'analyse supplémentaire post-hoc la plus actualisée (date d'analyse du 11 septembre 2020), avec un suivi médian de 52,4 mois, suggèrent le maintien de la supériorité du groupe VEN+O vs O-Clb sur la survie sans progression (61 événements vs 138 événements ; HR = 0,33 ; IC_{95%} [0,25 ; 0,45]).

Les résultats de l'étude CLL14 montrent également la supériorité du groupe VEN+O par rapport au groupe O-Clb sur l'ensemble des critères de jugement secondaire hiérarchisés (CR, TRG, MRD dans le sang périphérique et dans la moelle) à l'exception du dernier critère de survie globale (p = 0,5216).

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CLL14 l'aide des questionnaires EORTC-QLQ-C30, MDASI-CLL et EQ-5D-3L. En raison de l'absence de contrôle du risque alpha due à la multiplicité des tests) et du caractère ouvert de l'étude, les résultats sont considérés comme exploratoires.

→ Tolérance

Les données de tolérance de l'étude CLL14 étaient conformes aux données de tolérance connue du vénétoclax dans ses autres indications. Dans l'étude CLL14, les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI), un EI de grade 3-4, un EI grave ou un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient similaires entre les groupes de traitement.

Parmi les EI, les EIG et les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement les plus fréquemment rencontrés dans le groupe VEN+O, on note principalement des cytopénies (neutropénies, thrombopénies), des réactions liées à la perfusion, de la fièvre et des sepsis.

Au total, 24 décès, 16 dans le groupe VEN+O [7,4 %] vs 8 dans le groupe O-C1b [3,7 %], étaient consécutifs à un EI. Le seul motif de décès rapporté chez plus d'un patient était les sepsis (5 patients [2,3 %] dans le groupe VEN+O et 2 [0,5 %] dans le groupe O-C1b). Parmi ceux-ci seuls 2 ont été considéré comme lié au traitement (1 lié au vénétoclax et 1 lié à l'obinutuzumab).

A noter que les syndromes de lyse tumorale font partie des risques importants identifié du PGR et ont été analysés comme des EI d'intérêt dans l'étude CLL14. Ces EI ont concerné peu de patients et étaient plus fréquents dans le groupe O-C1b (7 patients vs 3).

→ Discussion

Compte tenu :

- De la démonstration de la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) dans l'étude de phase III randomisée, contrôlée ouverte menée chez 432 patients atteints de LLC en 1ère ligne de traitement (non précédemment traités) nécessitant un traitement et présentant des comorbidités ;
- Et malgré les limites de cette étude, notamment :
 - Son caractère ouvert alors que le critère de jugement principal a été évalué par l'investigateur ;
 - L'inclusion de patients avec ou sans délétion 17p/mutation TP53, dont le pronostic et la prise en charge est différente et l'absence de stratification à la randomisation sur ce critère ;
 - L'inclusion d'un pourcentage de patients difficilement évaluable sans comorbidité (score CIRS < 6 et clairance à la créatinine > 70 ml/min)
 - le choix du groupe comparateur jugé non optimal au regard de la prise en charge actuelle en France qui repose également sur le protocole d'immunochimiothérapie rituximab + bendamustine chez les patients inéligibles à un inhibiteur du BTK ;
- L'absence de démonstration d'une supériorité en termes de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent ;
- Le caractère exploratoire des analyses de qualité de vie lié à l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests et au caractère ouvert de l'étude ;
- L'absence de différence significative entre les groupes sur la SSP dans certains sous-groupes d'importance (score CIRS ≤ 6 à l'inclusion [n = 69], clairance créatinine < 50 ml/min [n = 85], IGVH muté [n = 159] et absence d'anomalie cytogénétique del17p/del11q/trisomie 12/del13q [n = 92]), bien que ces résultats soient exploratoires ;
- L'absence de données de comparaison (directe ou indirecte) par rapport à l'ibrutinib, considéré comme le standard de traitement et ayant fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de déterminer avec exactitude la place du vénétoclax + obinutuzumab dans la stratégie thérapeutique (à noter que l'acalabrutinib +/- obinutuzumab est aussi une option de traitement chez ces patients) ;
- La tolérance de cette association marquée principalement par des cytopénies, des réactions au site d'injection, de la fièvre et des sepsis ;

- L'absence de données de tolérance à très long terme et le caractère exploratoire des analyses actualisées post-hoc ;

il est attendu un impact supplémentaire de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, par rapport au protocole d'immunochimiothérapie chlorambucil + obinutuzumab, sur la morbidité des patients atteints de LLC en 1^{ère} ligne de traitement ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

En conséquence, VENCLYXTO (vénétoclax) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, chez les patients inéligibles aux inhibiteurs de BTK.

8.5 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CLL13	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant l'efficacité de 3 associations de vénétoclax (VR, VG, VIG) versus un protocole d'immunochimiothérapie standard (RFC) chez des patients atteints de LLC non préalablement traitée, sans comorbidités ni délétion (17p) ou mutation de TP53.	Janvier 2023
CLL17	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée, prospective, évaluant l'efficacité d'ibrutinib en monothérapie versus de vénétoclax plus obinutuzumab à durée fixe versus d'ibrutinib plus vénétoclax à durée fixe chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée antérieurement.	2027
VERONE	Etude de phase IV observationnelle évaluant l'efficacité et la prise en charge de la LLC par VENCLYXTO en conditions réelles d'utilisation.	Décembre 2022

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Leucémie Aigüe Myéloïde		
M19-063 (Viale-T)	Étude randomisée de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en association avec l'azacitidine après une transplantation allogénique de cellules souches chez des sujets atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM).	2024
M19-708 (Viale-M)	Étude randomisée de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en association avec l'azacitidine versus par rapport aux soins de support comme traitement d'entretien pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission après une chimiothérapie conventionnelle.	2025
Myélome Multiple		
M13-494	Etude randomisée de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association avec la dexaméthasone vs. pomalidomide et dexaméthasone chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaires avec une t(11 ;14).	2022

Lymphome à cellules du manteau

SYMPATHICO	Etude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à l'ibrutinib par rapport à l'ibrutinib et au placebo chez les patients atteints de MCL.	Septembre 2022
Syndrome myélodysplasique		
VERONA	Etude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à l'azacitidine par rapport à l'azacitidine chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique nouvellement diagnostiqué.	Février 2025

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹⁹, du groupe français FILO 2020²¹, et celles de l'IWCLL 2018²⁰, 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 maladie. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

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

- IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.
- CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)

Place de VENCLYXTO (vénétoclax) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données disponibles de l'étude CLL14 ayant démontré la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) en termes de survie sans progression, de taux de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale, **VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.**

La Commission souligne que bien que ce traitement soit à privilégier par rapport aux protocoles d'immunochimiothérapie utilisés en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib, en l'absence de données comparatives, sa place par rapport aux inhibiteurs de BTK ne peut être déterminée.

En l'absence de données, VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LLC non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 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.
- ➔ La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important pour les patients atteints de leucémie LLC non précédemment traitée ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents »).
- ➔ VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 (cf. rubrique 09 du présent avis)

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients atteints de LLC, non précédemment traités et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à la fludarabine, compte tenu des résultats de l'étude de phase III CLL14, randomisée, contrôlée et menée en ouvert, qui ont démontré la supériorité de l'association vénétoclax + obinutuzumab par rapport au chlorambucil + obinutuzumab en termes de survie sans progression, de taux de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale ;
 - mais compte tenu :
 - de l'absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire des analyses ;
- de l'absence de comparaison par rapport aux inhibiteurs de BCR (ibrutinib considéré comme le standard de traitement et acalabrutinib) ;
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin et de vie, bien que l'administration du vénétoclax par voie orale sur une période définie puisse représenter un avantage ;

VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO (vénétoclax) est :

- **IMPORTANT**, en association à l'obinutuzumab, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ;
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, à savoir chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

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 dans l'indication « en association à l'obinutuzumab, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à l'obinutuzumab, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités chez les patients ne

présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vénétoclax associé à l'obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b), mise en évidence dans l'étude CLL14 avec un suivi médian de 28,1 mois chez 432 patients atteints de LLC, non précédemment traités, présentant des comorbidités, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0,35 ; IC95% [0,23 ; 0,53] ; $p < 0,0001$), ainsi que de réponse hématologique et d'obtention d'une maladie résiduelle minimale (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ;
- des limites de l'étude CLL14 (critère de jugement principal évalué par l'investigateur dans une étude en ouvert, peu de patients avec un del17p/mutation TP53 [12 %], absence de stratification sur ce critère...) ;
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- et de l'absence de comparaison (directe ou indirecte) à l'ibrutinib qui représente le standard de traitement et qui a fait l'objet d'un développement concomitant ;

La Commission considère que VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab** chez les patients atteints d'une LLC non précédemment traités et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ou chez les patients **ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.**

Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine

Sans objet

10.3 Population cible

La population cible de VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab est représentée par les patients atteints d'une LLC non précédemment traités et relevant d'un traitement de 1^{ère} ligne, ayant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients non éligibles au protocole R-FC (âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités).

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)²⁵. L'incidence était estimée à 4 674 nouveaux cas annuels⁶.

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 an²⁶. Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion 17p et/ou une mutation TP53, soit entre 93 et 187 patients. Parmi les patients ne présentant pas ces anomalies génétiques, environ la moitié est considérée inéligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose²⁷, soit environ 860 patients. Il s'agit probablement d'une sous-estimation compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine.

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

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Dans la mesure où l'objectif est d'atteindre une dose de 400 mg/jour, le conditionnement en boîte de 112 ne permet pas une délivrance pour 30 jours de traitements. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement pour les traitements d'un mois.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par un scanner, lymphocytose, clairance de la créatinine) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation (orale ou intraveineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.

²⁵ 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

²⁶ 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.

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 02 février 2022 Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 300 778 5 6) VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 300 778 8 7) VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 300 778 9 4) – Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 300 779 0 0) – Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 300 779 1 7)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 05/12/2016 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> – 09/03/2020 : extension d'indication en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. – 08/04/2020 : ajout de la recommandation du PRAC sur les infections graves – 23/03/2021 : ajout des données de l'étude MURANO (LLC en association au rituximab en 2L+) à 5 ans – 19/05/2021 : extension d'indication en association avec un agent hypométhylant pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. – 21/06/2021 : actualisation du RCP concernant le Syndrome de Lyse Tumorale et mesures additionnelles de réduction du risque. PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01XX52

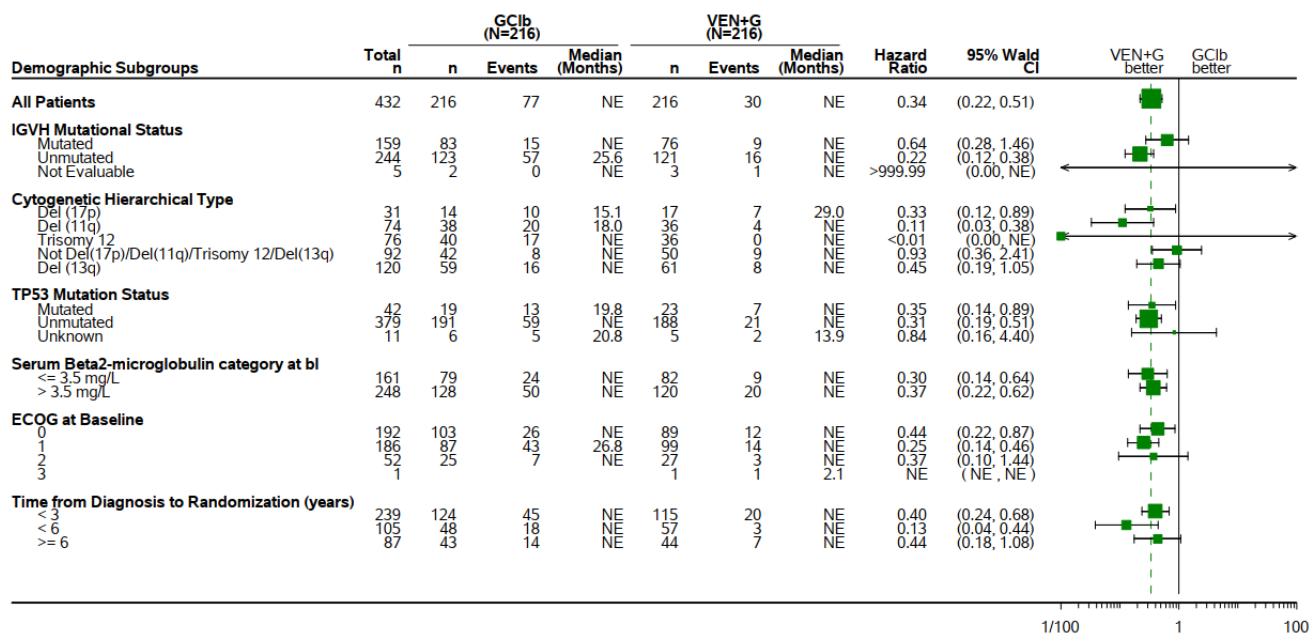
* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

13. Annexe

Annexe 1. Résultats des analyses en sous-groupes de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (étude CLL14 ; analyse principale du 17 août 2018 ; population ITT)

Stratification Factors & Gender Subgroups	Total n	GC1b (N=216)			VEN+G (N=216)			Hazard Ratio	95% Wald CI	VEN+G better	GC1b better
		n	Events	Median (Months)	n	Events	Median (Months)				
All Patients	432	216	77	NE	216	30	NE	0.34	(0.22, 0.51)		
Binet Stage at Screening											
Stage A	90	45	18	NE	45	3	NE	0.13	(0.04, 0.45)		
Stage B	154	78	29	NE	76	9	NE	0.26	(0.12, 0.56)		
Stage C	188	93	30	NE	95	18	NE	0.55	(0.31, 0.99)		
Geographic Region											
Latin America	26	12	7	20.8	14	1	NE	0.09	(0.01, 0.71)		
US/Canada/Central America	41	21	5	NE	20	3	NE	0.44	(0.10, 1.83)		
Central and Eastern Europe	131	66	25	31.1	65	9	NE	0.33	(0.15, 0.71)		
Western Europe	170	85	28	NE	85	12	NE	0.38	(0.19, 0.75)		
Australia/New Zealand	64	32	12	NE	32	5	NE	0.38	(0.13, 1.09)		
Gender											
Male	289	143	49	NE	146	21	NE	0.37	(0.22, 0.61)		
Female	143	73	28	31.1	70	9	NE	0.29	(0.13, 0.60)		
B-Symptoms Fever at Baseline											
Yes	23	14	5	NE	9	2	NE	0.54	(0.10, 2.80)		
No	409	202	72	NE	207	28	NE	0.33	(0.21, 0.51)		
B-Symptoms Night Sweats at Baseline											
Yes	188	96	36	NE	92	12	NE	0.29	(0.15, 0.57)		
No	244	120	41	NE	124	18	NE	0.38	(0.22, 0.66)		
B-Symptoms Weight Loss at Baseline											
Yes	75	44	18	NE	31	5	30.5	0.34	(0.13, 0.92)		
No	357	172	59	NE	185	25	NE	0.34	(0.21, 0.55)		
Age Group 65 (yr)											
< 65	73	37	14	NE	36	4	NE	0.23	(0.08, 0.70)		
>= 65	359	179	63	NE	180	26	NE	0.36	(0.23, 0.57)		
Age Group 70 (yr)											
40-59	34	16	6	NE	18	2	29.0	0.26	(0.05, 1.27)		
60-69	137	73	24	NE	64	6	NE	0.25	(0.10, 0.62)		
>=70	261	127	47	NE	134	22	NE	0.39	(0.23, 0.64)		
Age Group 75 (yr)											
< 75	282	138	49	NE	144	17	NE	0.28	(0.16, 0.48)		
>= 75	150	78	28	NE	72	13	NE	0.48	(0.25, 0.93)		
Ethnicity											
Hispanic or Latino	42	20	10	24.5	22	4	NE	0.31	(0.10, 1.00)		
Not Hispanic or Latino	337	172	57	NE	165	23	NE	0.37	(0.23, 0.60)		
Not Reported	41	19	9	NE	22	3	NE	0.25	(0.07, 0.93)		
Unknown	12	5	1	NE	7	0	NE	<0.01	(0.00, NE)		
Race											
White	386	194	67	NE	192	27	NE	0.36	(0.23, 0.56)		
Native Hawaiian or Pacific Islander	3			NE	3	0	NE	(NE, NE)			
American Indian or Alaska Native	1	1	0	NE			NE	(NE, NE)			
Black or African American	4	3	2	16.0	1	0	NE	(NE, NE)			
Unknown	38	18	8	NE	20	3	NE	0.23	(0.06, 0.89)		
Tumor Lysis Syndrome risk at baseline											
High	91	43	22	22.6	48	10	NE	0.29	(0.14, 0.61)		
Medium	286	147	51	NE	139	13	NE	0.24	(0.13, 0.44)		
Low	55	26	4	NE	29	7	30.6	1.68	(0.49, 5.75)		
Cumulative Illness Rating Scale (category)											
<= 6	69	39	10	NE	30	5	NE	0.70	(0.24, 2.05)		
> 6	363	177	67	NE	186	25	NE	0.29	(0.18, 0.46)		
Estimated Creatinine Clearance											
< 50 mL/min	85	44	15	NE	41	9	NE	0.66	(0.29, 1.50)		
>= 50 mL/min	343	169	60	NE	174	21	NE	0.28	(0.17, 0.46)		
Estimated Creatinine Clearance											
< 70 mL/min	246	118	39	NE	128	19	NE	0.40	(0.23, 0.70)		
>= 70 mL/min	182	95	36	NE	87	11	NE	0.28	(0.14, 0.55)		

1/100 1 100



VENCLYXTO 10, 50 et 100 mg, 29 juin 2022
 Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr